

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**Untersuchung der zentralen
Schmerzverarbeitung nach trauriger
Stimmungsinduktion mittels
funktioneller
Magnetresonanztomografie (fMRT)
bei depressiven Patientinnen**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sophie Caroline Gerdes
geboren am 09.12.1984 in Halle (Saale)

Gutachter

1: Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär, Jena

2: Prof. Dr. med. Ralf Schlößer, Erfurt

3: Dr. phil. nat./med. habil. Florian Beißner, Hannover

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.09.2015

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Abb.	Abbildung
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AD	Antidepressivum
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> , dt.: „Varianzanalyse“
atyp.	atypisch
BDI	Beck-Depressions-Inventar, Depressionsfragebogen
BOLD-Effekt	<i>blood oxygen level dependency</i> -Effekt. Effekt, der die MR-Signaländerung in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrades der roten Blutkörperchen bezeichnet
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i> , dt.: „behinderungsbereinigte Lebensjahre“
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
EPI	<i>Echoplanar imaging</i> , dt.: „echoplanare Bildgebung“, häufige Sequenz für die fMRT
Exp	Experiment
FA	<i>Flip angle</i> , dt.: „Anregungs- oder Flipwinkel“
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FOV	<i>Field of view</i> , dt.: „Sichtfeld“
FWE-Korrektur	<i>Family wise error</i> - Korrektur, statistisches Signifikanzkorrekturverfahren für multiple Vergleiche
GLM	<i>General linear model</i> , dt.: „allgemeines lineares Modell“
GRE	Gradienten-Echo
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , dt.: „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“, aktuell gültige Ausgabe 10
MAOI	Monoaminoxidase -Inhibitoren
MP-RAGE	<i>Magnetization-prepared rapid-acquisition gradient-echo</i> , häufige Sequenz für die strukturelle MRT

Abkürzung	Erklärung
MRT	Magnetresonanztomografie
NaSSA	α_2 -Rezeptor-Antagonisten
NDRI	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NRSMI	Nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
PET	Positronen-Emissions-Tomografie, ein nuklearmedizinisches Verfahren zur funktionellen Bildgebung
PFC	Präfrontalkortex
RA	Rheumatoide Arthritis
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAM	<i>Self-assessment-manikin</i> , Skala zur subjektiven Einschätzung von Stimmung und Unruhe
SD	<i>Standard deviation</i> , dt.: „Standardabweichung“
SI	Stimmungsinduktion
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> , dt.: „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer“
TE	<i>Time of echo</i> , dt.: „Echozeit“
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TR	<i>Time of repetition</i> , dt.: „Repetitionszeit“
trizykl.	trizyklisch
TZA	tri- und tetrazyklische Antidepressiva
unkorr.	unkorrigiert
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Einführung zum Thema	10
1.2	Affektive Störungen	12
1.2.1	Einteilung	12
1.2.2	Häufigkeit	13
1.2.3	Ätiologie	13
1.2.4	Verlauf und Symptomatik	14
1.2.5	Therapie	16
1.2.6	Die Stimmungsinduktion als experimentelles Modell der Depression	17
1.3	Schmerz	18
1.3.1	Begriffsdefinition	18
1.3.2	Periphere Mechanismen	19
1.3.3	Zentrale Mechanismen	19
1.3.4	Methoden der schmerzhaften Stimulation im experimentellen Kon- text	24
1.4	Komorbidität von Schmerz und Depression	25
1.4.1	Veränderte Schmerzwahrnehmung bei depressiven Patientinnen und Patienten	26
1.4.2	Zusammenhänge zwischen Emotion und Schmerz	27
1.5	Magnetresonanztomografie (MRT)	29
1.5.1	Physikalische Vorbemerkungen	29
1.5.2	MR-Messesequenzen	33
1.6	Funktionelle MRT (fMRT)	34
1.6.1	BOLD-Effekt	34
1.6.2	fMRT-Studiendesigns	36
1.6.3	Analyse der fMRT-Daten	36
1.6.4	Statistische Auswertung	38

2	Ziele der Arbeit	40
3	Material und Methoden	41
3.1	Patientinnen	41
3.1.1	Beck-Depressions-Inventar	42
3.2	Ablauf der Studie	43
3.3	Gemeinsame Methoden der Experimente 1 und 2	44
3.3.1	Stimmungsinduktion	44
3.3.2	Der <i>NeuroSensory Analyzer</i> TSAII	46
3.4	Experiment 1	47
3.4.1	Ablauf des Experiment 1	47
3.4.2	Hitzeschmerzschwellenbestimmung mit dem <i>NeuroSensory Analyzer</i>	47
3.5	Experiment 2	48
3.5.1	Ablauf des Experiments 2	48
3.5.2	Parametrische Hitzereizung mit dem <i>NeuroSensory Analyzer</i>	49
3.5.3	Funktionelle MRT-Bilder	50
3.6	Statistik	51
3.6.1	Wahl der Stichprobengröße	51
3.6.2	Auswertung der klinischen und demographischen Daten	51
3.6.3	Auswertung der Stimmungsinduktion	51
3.6.4	Auswertung der Schmerzschwellen	52
3.6.5	Auswertung der fMRT- Daten	52
4	Ergebnisse	56
4.1	Gruppenunterschiede in der Ausgangslage	56
4.2	Einfluss der Stimmungsinduktion	56
4.2.1	Experiment 1	56
4.2.2	Experiment 2	58
4.3	Veränderung der peripheren Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion (Experiment 1)	60
4.4	Einfluss auf die zentrale Schmerzverarbeitung (Experiment 2)	61
4.4.1	Hirnaktivierung vor Stimmungsinduktion	61
4.4.2	Vergleich der Hirnaktivierungen vor und nach Stimmungsinduktion	67
5	Diskussion	72
5.1	Gruppenunterschiede in der Ausgangslage	72

Inhaltsverzeichnis

5.2	Wirksamkeit der Stimmungsinduktion	72
5.3	Veränderung der subjektiven Hitzeschmerzschwellen (Experiment 1) . . .	73
5.4	Betrachtung der fMRT-Ergebnisse (Experiment 2)	75
5.4.1	Einfluss der Hitzereizung	75
5.4.2	Vergleich der zentralen Schmerz Wahrnehmung vor und nach Stim- mungsinduktion	80
5.5	Limitationen der Studie	83
6	Schlussfolgerungen und Ausblick	86
7	Anhang	102
7.1	Beck-Depressions-Inventar	103
7.2	<i>Self-assessment-manikin</i> (SAM)	105
7.3	Danksagung	106
7.4	Lebenslauf	107
7.5	Ehrenwörtliche Erklärung	108

Zusammenfassung

Zwischen Schmerz und Depression existiert eine enge Verknüpfung. So klagt der Großteil depressiver Patientinnen und Patienten über Schmerzen. Bei 35–70 % der Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen wird im Gegenzug zusätzlich eine Depression diagnostiziert. Welche Pathomechanismen diesem Zusammenhang unterliegen, ist bisher unzureichend geklärt.

Im experimentellen Kontext wurden bei Depressiven trotz der klinisch gehäuft auftretenden Schmerzsymptomatik erhöhte Schmerzschwellen, das heißt eine verminderte Schmerzempfindlichkeit, nachgewiesen. In bildgebenden Studien konnten Unterschiede in den schmerzbezogenen Aktivierungsmustern zwischen Gesunden und Depressiven festgestellt werden. Eine gedrückte Stimmungslage gilt als Leitsymptom der Depression. In vergangenen Studien wurde daher die künstliche Veränderung des Affekts – eine so genannte Stimmungsinduktion – genutzt, um den Einfluss einer gedrückten Stimmung auf die Schmerzwahrnehmung zu untersuchen.

Bei Gesunden kam es in Folge der traurigen Stimmung zu einem Absinken der Hitzeschmerzschwellen, das heißt zu einer Schmerzsensibilisierung. Auf zentraler Ebene reagierten gesunde Kontrollprobandinnen mit einer vermehrten Aktivierung im ventrolateralen Thalamus auf die traurige Stimmungsinduktion.

Auf peripherer Ebene reagierten Depressive in Folge der Induktion einer traurigen Stimmung mit einem Absinken der Hitzeschmerzschwellen. Dieser Effekt steht im Widerspruch zur experimentell nachweisbaren Hypoalgesie bei Depressiven. Welche zentralen Mechanismen der Schmerzsensibilisierung nach zusätzlicher trauriger Stimmungsinduktion unterliegen, ist für Depressive bisher nicht untersucht worden. Die vorliegende Studie zur Erarbeitung dieser Fragestellung ist in zwei Experimente aufgeteilt. Es nahmen insgesamt 32 depressive Patientinnen teil, die in beiden Experimenten entweder eine neutrale oder traurige Stimmungsinduktion erhielten. Im Folgenden wird die Gruppe mit trauriger Stimmungsinduktion als „traurige Gruppe“, die andere als „neutrale Gruppe“ bezeichnet.

Im ersten Experiment wurden die subjektiven Hitzeschmerzschwellen am linken Handgelenk vor und nach Stimmungsinduktion ermittelt. Im zweiten Experiment applizierten wir, ebenfalls am linken Handgelenk, eine festgelegte Abfolge von Hitzereizungen im Blockdesign. Parallel zur Hitzereizung wurden vor und nach Stimmungsinduktion Hirnaktivierungen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) gemessen.

Die Ergebnisse des ersten Experiments zeigten nicht-signifikante Veränderungen der Hitzeschmerzschwellen nach Stimmungsinduktion. Als Trend ließ sich jedoch ein Absinken der Schmerzschwellen in der traurigen Gruppe feststellen. Insofern reiht sich dieser Befund in die bisherigen Forschungsergebnisse ein, die eine Schmerzsensibilisierung in Folge der traurigen Stimmungsinduktion konstatierten. Im zweiten Experiment stellten sich nach trauriger Stimmungsinduktion mehrere Aktivierungen im okzipitälen, präfrontalen, sowie cerebellären Kortex dar. In der neutralen Gruppe wurden nach Stimmungsinduktion keine signifikanten Aktivierungen konstatiert. Die Aktivierungen in der traurigen Gruppe konnten unter anderem im Gyrus frontalis inferior lokalisiert werden. Für dieses Hirnareal wird eine Rolle als Vermittler der emotionsbezogenen Schmerzmodulation diskutiert. Weitere Aktivierungen fanden sich im Cerebellum, was als Korrelat eines gesteigerten Schmerzempfindens nach trauriger Stimmungsinduktion gewertet werden kann. Insgesamt bleibt die Interpretation dieser Aktivierungen aufgrund ihrer geringen Größe – jedoch auch durch die geringe Spezifität der aktivierten Hirnareale – schwierig. Es wäre daher sinnvoll in weiterführenden Studien *region of interest* - Analysen für den Gyrus frontalis inferior durchzuführen. In neueren Studien konnten durch die Kombination von fMRT und Genotypisierung von Serotonin-Rezeptoren die interindividuelle Heterogenität der fMRT-Aktivierungen zum Teil erklärt werden. Ähnliche Ansätze wären ebenfalls interessant, um die Schmerzverarbeitung depressiver Patientinnen und Patienten weiter zu untersuchen.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Die unipolare Depression ist ein Krankheitsbild von weltweiter Bedeutsamkeit. Dies liegt zum einen in der hohen Prävalenz begründet – zum anderen sind die Einschränkungen, die mit diesem Krankheitsbild einhergehen, für den Einzelnen erheblich (Üstün et al., 2004). Die Belastung durch eine Krankheit lässt sich anhand der Anzahl, der in Behinderung verbrachten Jahre (*Disability-adjusted Life Years, DALYs*), abbilden. In der globalen Rangliste der Gründe für die sogenannten *DALYs* rangiert dementsprechend die unipolare Depression auf Platz 3 in den Industrienationen und auf Platz 7 in Entwicklungsländern (Lopez et al., 2006). Auch in ökonomischer Hinsicht wird die Relevanz dieser affektiven Störung deutlich. So ist die „depressive Episode“ die häufigste Einzel-diagnose im Zusammenhang mit AU-Tagen (Arbeitsunfähigkeitstagen) (Zielke und Limbacher, 2004). Neuere Ansätze in der Pharmakotherapie von Schmerzen lassen die enge Verknüpfung von Schmerz und Depression erkennen, so sind Antidepressiva wirkungsvolle Substanzen in der Behandlung chronischer Schmerzen (Salerno et al., 2002). Diesem Therapiekonzept liegen jedoch eher empirische Beobachtungen zu Grunde – bezüglich der Pathophysiologie dieser Verknüpfung sind die Erkenntnisse bislang unzureichend.

Schmerz und Depression wirken wechselseitig aufeinander ein. In einer Studie von Corruble und Guelfi (2000) klagten dementsprechend 92 % der depressiven Patienten bei Aufnahme in eine psychiatrische Klinik über Schmerzen. Auch ein gegensinniger Effekt ist zu beobachten. So wird bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen häufig zusätzlich eine Depression diagnostiziert. Dieser Anteil variiert zwischen 35 und 73 % unter den Personen, die sich wegen ihrer Schmerzsymptomatik in stationärer Behandlung befanden (Garcia-Cebrian et al., 2006). Es ist daher von großem Interesse, die Verbindung zwischen Schmerz und Depression weiter zu beleuchten, um bisherige Therapiekonzepte verbessern bzw. Ansatzpunkte für neue therapeutische Strategien entwickeln zu können.

Eine Annäherung an den Zusammenhang zwischen Schmerz und Depression ist auf ver-

schiedene Arten möglich. Im experimentellen Kontext finden „Modelle“ der Depression Anwendung. Diese eignen sich, um gesunde Versuchspersonen, die in depressionsähnliche Zustände versetzt werden, zu untersuchen. In der vorliegenden Studie nutzten wir das Prinzip der Stimmungsinduktion. Hierbei wird das führende Symptom der Depression, die gedrückte Stimmung, künstlich erzeugt. Schmerzmessungen wiederum werden auf peripherer Ebene durch die Auswertung subjektiver Hitzeschmerzschwellen möglich. Die Kombination der beiden Verfahren erbrachte in früheren Arbeiten den Nachweis eines schmerzsensibilisierenden Effekts der traurigen Stimmungsinduktion. Dies ist für gesunde Versuchspersonen vielfach belegt (Wagner et al. 2009, Rainville et al. 2005, Villemure und Bushnell 2002, Meagher et al. 2001). Interessanterweise stellte sich bei depressiven Patientinnen im gleichen Versuchsaufbau ebenfalls eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit nach trauriger Stimmungsinduktion ein (Terhaar et al. (2010)). Als wesentlich heterogener und komplexer erweisen sich die Befunde bildgebender Studien zum Thema Schmerz und Depression. Bezüglich der Unterschiede in den schmerzbezogenen Aktivierungsmustern zwischen Gesunden und Depressiven ergeben sich gehäuft Unterschiede für den präfrontalen Kortex (Robinson et al. 2009, Rajkowska et al. 1999, Strigo et al. 2008) bzw. für fronto-thalamische Vernetzungen (Bär et al., 2007). In anderen fMRT-Studien wurden an gesunden Kontrollprobanden Schmerzaktivierungen unter Modulation der Stimmung untersucht. Villemure und Bushnell (2009) vermuteten hierbei den Gyrus frontalis inferior als Vermittler der emotionsbezogenen Schmerzmodulation. In der Arbeit von Wagner et al. (2009) konnte unter trauriger Stimmungsinduktion eine gesteigerte Aktivität im ventrolateralen Thalamus als Ausdruck veränderter Aufmerksamkeitsprozesse konstatiert werden.

Auf peripherer Ebene konnte anhand der Erniedrigung der Hitzeschmerzschwellen für depressive Patientinnen eine Schmerzsensibilisierung nach trauriger Stimmungsinduktion nachgewiesen werden (Terhaar et al., 2010). In bisherigen Forschungsergebnissen stellte sich größtenteils eine verminderte Schmerzempfindlichkeit Depressiver im experimentellen Kontext dar (Adler und Gattaz 1993, Bär et al. 2003 und 2006b, Dickens et al. 2003, Lautenbacher et al. 1999). Terhaar et al. (2010) gingen ursprünglich davon aus, bei depressiven Patientinnen durch die zusätzliche Induktion einer traurigen Stimmung eine Verstärkung der Depressivität und somit eine weitere Erhöhung der Schmerzschwellen zu erzielen. Bezogen auf die zentrale Schmerzverarbeitung wurde der Einfluss einer traurigen Stimmung bei depressiven Patientinnen und Patienten bisher nicht untersucht. Es stellt sich also die Frage, welche zentralen Mechanismen der auf peripherer Ebene nachweisbaren Schmerzsensibilisierung unterliegen. Zur Untersuchung dieser Fragestellung

nutzten wir die Methode der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT), welche ein etabliertes Verfahren zur Messung von Hirnaktivierungen darstellt.

Im Folgenden soll zunächst auf die theoretischen Hintergründe der einzelnen Aspekte meiner Fragestellung – Affektive Störungen / Depression (Abschnitt 1.2), Schmerz (Abschnitt 1.3) und deren Verknüpfung (Abschnitt 1.4) – eingegangen werden. Die recht komplexe Methodik der funktionellen Magnetresonanztomografie wird in den darauffolgenden Abschnitten 1.5-1.6 erläutert. Im Anschluss werden die Ziele der Arbeit definiert (Kapitel 2) und der Studienaufbau im Material und Methodenteil dargestellt (Kapitel 3). Die Präsentation der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 4, deren Diskussion schließt sich an (Kapitel 5).

1.2 Affektive Störungen

1.2.1 Einteilung

Das Krankheitsbild der Depression fällt in den Bereich der affektiven Störungen. Das gemeinsame Merkmal dieser psychischen Erkrankungen liegt in der veränderten Stimmung (Affektivität), die gedrückt (Depression) oder gehoben (Manie) sein kann. Dementsprechend entspringt der Begriff „Depression“ dem lateinischen Wort „deprimere“ – herunter-, niederdrücken (Möller et al., 2009). Prinzipiell wird zwischen der unipolaren Depression (nur depressive Phasen) und den bipolaren Störungen (manische beziehungsweise hypomanische und depressive Phasen) unterschieden. Die unipolare Depression kommt dabei am häufigsten vor (Möller et al., 2009). Eine genauere Einteilung wird in der ICD-10 (*International Classification of Diseases*) folgendermaßen vorgenommen:

F.30	Manische Episode
F.31	Bipolare affektive Störung
F.32	Depressive Episode
F.33	Rezidivierende depressive Störung
F.34	Anhaltende affektive Störungen (Zyklothymia, Dysthymia)
F.38	Andere affektive Störungen

Zusätzliche Untergruppen werden im Rahmen dieser Einteilung nach dem Schweregrad, dem Verlauf und zusätzlichen psychotischen oder somatischen Symptomen gebildet. Affektive Störungen können durch andere medizinische Krankheitsfaktoren (z.B. Morbus

Parkinson, Hypothyreose) auftreten oder durch Substanzen wie Drogen und Medikamente induziert sein. Diese werden unter der Diagnose „F.38 Andere affektive Störungen“ kodiert (Möller et al., 2009).

1.2.2 Häufigkeit

Affektive Störungen treten häufig auf, so liegt die Lebenszeitprävalenz in Deutschland laut dem Bundesgesundheitssurvey (Jacobi et al., 2004) bei 18,6 %. Depressive Störungen machen dabei den größten Anteil aus mit einer Lebenszeitprävalenz von 17,1 %, wohingegen bipolare Störungen deutlich seltener sind (1,0 % Punktprävalenz). Somit besteht ein erhebliches Risiko im Verlauf des Lebens an einer unipolaren Depression zu erkranken. Im Zusammenhang mit bestimmten Faktoren kann die Lebenszeitprävalenz der unipolaren Depression noch deutlich höher liegen. Nach Geschlechtern aufgeschlüsselt beziffert sich für Frauen die Lebenszeitprävalenz auf 23,3 %. Sie ist somit doppelt so hoch wie die der Männer mit 11,1 % (Jacobi et al., 2004). Dahingegen ist der Geschlechterunterschied hinsichtlich bipolarer Störungen deutlich weniger ausgeprägt, für Männer liegt die Lebenszeitprävalenz hier bei 0,8 %, für Frauen bei 1,2 %. Eine besonders hohe Prävalenz der unipolaren Depression wurde für getrennte, geschiedene und verwitwete Personen und solche ohne enge Bezugspersonen im Vergleich zu Verheirateten ermittelt (Jacobi et al., 2004). Ein ähnlich großer Unterschied liegt für Arbeitslose im Vergleich zu Vollbeschäftigten vor. Bei Letzteren wurde eine doppelt so hohe 12-Monats-Periodenprävalenz ermittelt (Jacobi et al., 2004).

1.2.3 Ätiologie

Für alle affektiven Störungen wird eine multifaktorielle Ätiologie angenommen. Biologische und psychosoziale Faktoren werden in ein Vulnerabilitäts-Stress-Modell integriert. Zum Ausbruch einer affektiven Störung kommt es somit erst, wenn entsprechende Voraussetzungen des Individuums (genetische und neurobiologische Faktoren) und Umweltfaktoren (psychosoziale Faktoren) zusammen kommen. Genetische Einflüsse sind vor allem bei der bipolaren Störung von Bedeutung. So ergaben Zwillingsstudien bezüglich bipolarer Störungen Konkordanzraten (= Rate der übereinstimmenden Merkmale) eineiiger Zwillinge von 80 % (Kasper und Volz, 2009). Für rezidivierende depressive Störungen beziffert sich dieser Wert immerhin auf 50 % (Kasper und Volz, 2009). Ist ein Elternteil erkrankt, ergibt sich bei der bipolaren Störung ein Erkrankungsrisiko von 20 %, bei der rezidivierenden depressiven Störung von 15 % (Kasper und Volz, 2009).

Abgesehen von der Genetik sind neurobiologische und psychosoziale Faktoren von Bedeutung. Diese werden im Folgenden nur für die depressiven Störungen ausgeführt.

Ätiologie der Depression

Neurobiologische Faktoren Besonders relevant soll ein funktionelles Defizit an Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin, welches unter dem Begriff Monoaminmangelhypothese subsummiert wird, sein (Kasper und Volz, 2009). An diesem Punkt setzen auch die meisten Antidepressiva an. Eine cholinerg/noradrenerge Dysbalance scheint zur Entstehung einer Depression ebenso beizutragen (Kasper und Volz, 2009). Auf hormoneller Ebene werden Dysfunktionen der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse als ätiologisch bedeutsame Faktoren angeführt (Brakemeier et al., 2008).

Des Weiteren sind Einflüsse durch chronobiologische Faktoren, wie der saisonalen Rhythmik und Störungen der Schlafarchitektur wesentlich. Am Tiermodell werden depressionsähnliche Zustände und eine damit einhergehende Modifikation der Neurotransmittersysteme beobachtet, wenn die Tiere Situationen der „erlernten Hilflosigkeit“ ausgesetzt werden (Brakemeier et al., 2008). Dafür werden Stressoren, die von den Versuchstieren nicht kontrolliert werden können, eingesetzt.

Psychosoziale Faktoren Frühe traumatische Ereignisse, wie sie ebenfalls im Tiermodell durch Separationsexperimente ausgelöst werden (Brakemeier et al., 2008), spielen eine große Rolle. Für den erheblichen Frauenanteil unter depressiven Patienten werden daher auch Missbrauchserfahrungen verantwortlich gemacht (Jacobi et al., 2004). Im Allgemeinen sind kritische Lebensereignisse, wie zum Beispiel der Verlust von Bezugspersonen, von Bedeutung (Möller et al., 2009).

Erklärungsmodell der kognitiven Theorie Es wird angenommen, dass die sogenannte kognitive Triade aus negativer Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft zu dysfunktionalen Einstellungen und Verhaltensweisen führt (Kasper und Volz, 2009).

1.2.4 Verlauf und Symptomatik

Affektive Störungen sind durch ihren Verlauf in Episoden, die durch gesunde Intervalle unterbrochen werden, gekennzeichnet. Eine Ausnahme davon bilden die anhaltenden affektiven Störungen, das heißt die Dysthymia und Zykllothymia mit weniger ausgeprägten

Auslenkungen der Stimmung. Im bipolaren Störungsbild treten dabei depressive, (hypo)-manische und gemischte Episoden auf. Das klinische Bild der unipolaren Depression soll im Folgenden weiter ausgeführt werden.

Depressive Symptomatik

In der nationalen Leitlinie zur unipolaren Depression wird das Krankheitsbild folgendermaßen definiert:

„Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Damit verbunden treten häufig verschiedenste körperliche Beschwerden auf. DGPPN (2009)

Die kennzeichnenden depressiven Episoden (F.32) können nach der Anzahl von Haupt- und Zusatzsymptomen als leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden eingeordnet werden. Zur Diagnosestellung einer depressiven Episode nach ICD-10 (Dilling 1991) müssen mindestens zwei (beziehungsweise drei für die schwere Episode) der folgenden Hauptsymptome über zwei Wochen lang anhalten:

- depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung

Zusätzlich zu den Hauptsymptomen müssen für die Diagnose (nach ICD-10, siehe Dilling 1991) einer leichtgradigen zwei, einer mittelgradigen drei bis vier und einer schweren Episode wenigstens vier der folgenden Zusatzsymptome feststellbar sein :

1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. verminderter Appetit

Des Weiteren können depressive Episoden mit einem somatischen Syndrom vergesellschaftet sein. Dieses ist unter anderem durch die Symptome wie Früherwachen, Morgentief und Gewichts- sowie Libidoverlust gekennzeichnet (Kasper und Volz, 2009). Außerdem können psychotische Symptome im Sinne von Wahnideen (Versündigung,

Verarmung), depressivem Stupor und Halluzinationen im Rahmen schwerer depressiver Episoden auftreten (nach ICD-10, siehe Dilling 1991)

Verlauf depressiver Episoden Rezidivierende depressive Störungen (mit zwei oder mehr Episoden) treten häufig, im Vergleich zu singulären depressiven Episoden, auf. So erleiden 50 % der Ersterkrankten eine weitere depressive Episode (Kupfer, 1991). Nach der zweiten Episode steigt das Risiko für eine weitere sogar auf 70 % (Kupfer, 1991) an. Darüber hinaus verringern sich die symptomfreien Intervalle je länger eine rezidivierende depressive Störung besteht (Kasper und Volz, 2009).

1.2.5 Therapie

Allgemein kommt in der Behandlung affektiver Störungen eine Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie zur Anwendung. Es wird die Akut- von der Langzeittherapie unterschieden. Letztere wird bei der rezidivierenden depressiven und bei der bipolaren Störung im Sinne einer Phasen- beziehungsweise Rückfallsprophylaxe eingesetzt.

Therapie der Depression

Leichte depressive Episoden sollten vorrangig mit Psychotherapie behandelt werden, in allen anderen Fällen ist darüber hinaus eine Pharmakotherapie indiziert (Kasper und Volz, 2009). Hierbei werden vorrangig Antidepressiva verschrieben. Diese können nach Angriffspunkt im ZNS in folgende Substanzgruppen eingeteilt werden (DGPPN, 2009):

- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, TZA, beziehungsweise nicht-selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, NRSMI
- Selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, SSRI
- Monoaminoxidase -Inhibitoren, MAOI
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, SSNRI
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, SNRI
- α_2 -Rezeptor-Antagonisten, NaSSA
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, NDRI
- Melatonin-Rezeptor-Agonist (MT_1 und MT_2) mit Antagonisierung des Serotonin-Rezeptors $5-HT_{2C}$

Die meisten dieser Substanzen bewirken über verschiedene Mechanismen eine „Verstärkung der serotonergen, noradrenergen und/oder dopaminergen Neurotransmission“ (S. 4,

Benkert und Hippius 2011). Abgesehen von dieser Gemeinsamkeit ist jedoch ihre Wirkung auf andere Neurotransmittersysteme (unter anderem histaminerge und cholinerge) substanzspezifisch unterschiedlich (Benkert und Hippius, 2011). SSRI, Venlafaxin (SNRI) und Mirtazapin (α_2 -Rezeptor-Antagonisten) werden bevorzugt eingesetzt (Karow und Lang-Roth, 2012). Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums sind die SSRI den TZA überlegen (Benkert und Hippius, 2011). Letztere sind insbesondere durch ihre anticholinerge Wirkung für ältere Patienten ungünstig. Bei den SSRI kommen gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe häufig vor (Karow und Lang-Roth, 2012).

1.2.6 Die Stimmungsinduktion als experimentelles Modell der Depression

In der Erforschung der Depression werden häufig die Ergebnisse von betroffenen Patientinnen oder Patienten mit denen von Gesunden verglichen. Darüber hinaus können im Rahmen von Experimenten, zum Beispiel bei Versuchspersonen oder Tieren, depressionsähnliche Zustände hervorgerufen werden. Dies ist sinnvoll, da hiermit die Reduktion des komplexen Krankheitsbildes auf einzelne Symptome möglich wird und folglich genauere Aussagen getroffen werden können. Das führende Symptom der depressiven Störung ist die gedrückte Stimmungslage, welche auch „künstlich“ hervorgerufen werden kann. Diese Modulation der Stimmung im experimentellen Kontext wird „Stimmungsinduktion“ genannt. Somit wird die traurige Stimmungsinduktion häufig als Modell der Depression verwendet.

Die Stimmung kann durch mehrere Verfahren, wie durch das Lesen selbstbezogener Aussagen, durch Hören von Musik, durch Präsentation von Videomaterial und vielem mehr moduliert werden. Die in unserer Studie verwendete Prozedur geht auf Velten Jr. (1968) zurück. Hierbei werden den Probanden 60 selbstbezogene Aussagen präsentiert, die diese zunächst leise, dann laut vorlesen sollen. Die Probanden werden dazu aufgefordert, sich währenddessen in den Stimmungszustand zu versetzen, der durch die Aussagen vermittelt wird. So können unterschiedliche Stimmungen erzeugt werden, klassischerweise traurige, gehobene oder neutrale. Beispiele für die Aussagen zur traurigen Induktion sind: „Das Leben ist so eine schwere Last“, „Ich fühle mich wertlos“. Derartig negative Kognitionen kommen typischerweise bei depressiven Patientinnen und Patienten vor und stellen Angriffspunkte der kognitiven Therapie dar (Beck, 1989). Teasdale und Russell (1983) konnten zeigen, dass die Stimmungsinduktion auch mit einer Auswahl von 12 der

ursprünglich 60 Aussagen erfolgreich ist. Häufig wird die Prozedur nach Velten intensiviert, in dem zusätzlich zu der jeweiligen Stimmung passende Musik eingespielt wird (Mathews und Bradley, 1983). Laut einem Review von Martin (1990) zählten unter anderem musik- und filmgestützte Stimmungsinduktionen zu den effektivsten Prozeduren, die erstere wurde durch Sutherland et al. (1982) beschrieben, die zweite durch Marston et al. (1984). Ebenso gute Ergebnisse erzielte bei Martin (1990) das Verfahren des autobiographischen Erinnerns Brewer et al. (1980), welches zwar individualisiert, aber aus diesem Grund recht aufwendig ist.

1.3 Schmerz

1.3.1 Begriffsdefinition

„An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.” (IASP, 2011)

Diese Definition der IASP (*International Association for the Study of Pain*) ist eine überarbeitete Version aus dem Jahr 2011. Besonders die zugehörigen Anmerkungen der IASP weisen auf neuere Entwicklungen und Problemfelder des Schmerzverständnisses hin, auszugsweise sind diese:

1. Das Schmerzerleben ist immer subjektiv.
2. Die Notwendigkeit eines Stimulus ist absichtlich kein Teil der Definition.
3. Viele Menschen berichten über Schmerzen, ohne dass der Grund für diese eine Gewebsschädigung oder die Gefahr einer Gewebsschädigung wäre. Es sind häufig psychologische Faktoren, die zu dieser Art von Schmerzerleben führen. Unabhängig von den Gründen für die Schmerzwahrnehmung ist das folgende subjektive Schmerzempfinden das gleiche und sollte auch gleich behandelt werden.
4. Schmerz ist immer ein psychologischer Zustand, denn die Reizung eines Nozizeptors genügt nicht zur Schmerzempfindung.

War in den 1960er Jahren eine (potentielle) Gewebsschädigung noch Bedingung für die Schmerzempfindung, hat sich seither eine große Entwicklung vollzogen. Die neuronale Plastizität, die emotionale Komponente und die Bedeutung von Lernprozessen rückten in den letzten Jahren deutlich in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen Loeser und Melzack (1999). Nicht nur unser Verständnis von Schmerzen wurde auf diese Weise

verändert, auch die Therapieregime wurden angepasst. Beispiele dafür ist die Anpassung der Dosis von Schmerzmitteln auf Grundlage der subjektiven Einschätzung des Patienten einerseits. Andererseits finden zunehmend Präparate in der Schmerztherapie Anwendung, die einem anderen Formenkreis entspringen – wie der zunehmende Einsatz von Antidepressiva zeigt.

1.3.2 Periphere Mechanismen

Abzugrenzen von der oben genannten Definition des Schmerzbegriffs ist der der Nozizeption:

„The neural process of encoding noxious stimuli.”(IASP, 2011)

Hier handelt es sich also nicht um eine „bewusste Sinnesempfindung“ (Schmidt und Schaible 2006, S. 230), sondern vielmehr um die adäquate Reizung von peripheren oder zentralen Neuronen, sogenannten Nozizeptoren. Der Reiz ist hierbei immer (potenziell) gewebsschädigend. Resultieren können autonome Reaktionen, wie ein Blutdruckanstieg (IASP, 2011), aber auch Schmerz, welcher aber keine zwangsläufige Folge ist. Noxische (= gewebsschädigende) Reize können unterschiedlicher Herkunft sein: Nozizeptoren reagieren auf hochschwellige mechanische, chemische und thermische Reize. Nach Transduktion des Reizes wird die Antwort über Axone weitergeleitet, die bei Nozizeptoren entweder aus myelinisierten A δ -Fasern oder unmyelinisierten C-Fasern bestehen (Schmidt und Schaible, 2006).

1.3.3 Zentrale Mechanismen

Es konvergieren relativ viele Axone auf wenige Neuronen im Rückenmark beziehungsweise in den Trigeminskernen, sodass große rezeptive Felder entstehen (Schmidt und Schaible, 2006). Hier entstehen verschiedene aufsteigende Bahnen mit unterschiedlichen Projektionen. Der Tractus spinothalamicus projiziert in den Thalamus, während der Tractus spinoreticularis in den Hirnstamm projiziert (Schmidt und Schaible, 2006). Auf kortikaler Ebene wird ein laterales und ein mediales System unterschieden. Strukturen des lateralen Systems sind „der laterale Thalamus, die hintere Insel sowie SI und SII“ (Somborski und Bingel 2010, S.388). Zum medialen System gehört im Gegensatz dazu der mediale Thalamus, der Gyrus cinguli, die vordere Insel und Teile des präfrontalen Kortex (Somborski und Bingel, 2010). Die beiden Systeme repräsentieren verschiedene Schmerzdimensionen. Die nach Melzack und Casey (1968) getroffene Unterscheidung zwischen

einer sensorisch-diskriminativen Komponente, einer affektiv-motivationalen und der kognitiv-evaluativen Komponente des Schmerzes ist auch heute noch üblich. Hierbei kodiert das laterale System die Intensität, Dauer und Ort von Reizen und repräsentiert damit die sensorisch-diskriminative Komponente. Die affektiv-emotionale Komponente wird durch das mediale System vermittelt, wodurch das mit Schmerz einhergehende unangenehme Gefühl ausgelöst wird (Peyron et al., 1999). In der kognitiv-evaluativen Schmerzdimension wird zwischen bedrohlichen und nicht-bedrohlichen Schmerzen unterschieden. Gerade bei akut auftretenden Schmerzen tritt außerdem eine *Arousal*-Reaktion auf, die aus einer Aktivierung des ARAS beruht (Schmidt und Schaible, 2006).

Die „Schmerzmatrix“ Der Begriff „Schmerzmatrix“ ist die deutsche Entsprechung des englischen Terms „*pain matrix*“. Unter der Schmerzmatrix versteht man die gemeinsame Aktivierung mehrerer kortikaler Areale, die auf einen Schmerzreiz hin entsteht und durch verschiedene Methoden, wie fMRT, PET, EEG, nachgewiesen werden kann. Zu diesen Arealen zählt der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, die Insula und das anteriore Cingulum (Peyron et al. 2000, Apkarian et al. 2005, Iannetti und Mouraux 2010). Dieses Phänomen wurde von Melzack 1989 beschrieben und als „*neuromatrix*“ bezeichnet. Melzack verstand darunter allerdings keine schmerzspezifische Reaktion (Iannetti und Mouraux, 2010), sondern vielmehr als Antwort auf vielerlei sensorische Reize. Später erst wurde dieses Muster kortikaler Aktivierung dem Schmerzerleben zugeschrieben und daher nicht länger als *neuro-* sondern als *pain matrix* bezeichnet. In letzter Zeit wird diese Begriffswandlung kritisch hinterfragt. So wird vermutet, dass es sich statt dessen um ein multimodales Netzwerk handelt, welches lediglich abhängig von der Salienz verschiedenartiger Reize reagiert (Legrain et al. 2011, Iannetti und Mouraux 2010, Downar et al. 2000). Da es sich bei Schmerzreizen um sehr intensive Stimuli, welche also mit einer hohen Salienz einhergehen, sollen diese bevorzugt die „*pain matrix*“ aktivieren.

An der Schmerzverarbeitung beteiligte Strukturen

Somatosensorischer Kortex I und II Im Bereich des Gyrus postcentralis befindet sich der primäre somatosensorische Kortex (SI), welcher somatotopisch gegliedert ist. Dies trifft auch auf den wesentlich kleinere Areal des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) zu, das sich an das basale Ende des Gyrus postcentralis anschließt (Trepel, 2012) und Teile des parietalen Operculums umfasst. Unter anderem konnte durch Coghill et al. (2001) und Peyron et al. (1999) gezeigt werden, dass die somatosensorischen Kortizes (SI und SII), sowie die Insula intensitätskodierende Eigenschaften besitzen, al-

so ihr Aktivierungsgrad mit der zu- und abnehmenden Schmerzreizen zusammenhängt. Aktivierungen in SI und SII treten bei gesunden Versuchspersonen sehr häufig in Zusammenhang mit Schmerzreizung auf, wie ein Review von Apkarian et al. (2005) zeigt.

Insula Die Insel stellt die Brücke zwischen dem medialen und lateralen System dar: Der hintere Teil der Insel gehört zum lateralen System, während der vordere Teil dem medialen System zugeordnet wird. Sowohl die sensorisch-diskriminative als auch die affektiv-motivationale Anteile des Schmerzerlebens werden demnach durch Anteile des insulären Kortex realisiert. Hinsichtlich der sensorisch-diskriminative Komponente konnten nicht nur intensitätskodierende Eigenschaften (Coghill et al. 2001, Peyron et al. 1999), sondern auch eine somatotopische Organisation der Antworten auf Hitzereize gezeigt werden (Brooks et al., 2005). Auf Schmerzreize hin treten häufig bilaterale Aktivierungen in einem großen Areal auf, welches sowohl die Insula als auch den sekundären somatosensorischen Kortex umfasst Peyron et al. (2000), daher wurde für dieses Gebiet der zusammenfassende Begriff des operculoinsulären Kortex (Peyron et al., 2002) geprägt.

Präfrontaler Kortex Der präfrontale Kortex ist als Sitz von vor allem in die kognitiv-evaluativen Schmerzverarbeitung involviert (Schmidt und Schaible, 2006). So dienen die funktionellen Areale des orbito-frontalen Kortex (OFC), des dorso-lateralen und ventro-lateralen Präfrontalkortex (DLPFC, VLPFC) der Diskriminierung zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimuli. Ihre Aktivierungen korrelieren daher mit der subjektiven Einschätzungen von Versuchspersonen, die nah an der Schmerzschwelle liegende Reize beurteilten (Brodersen et al., 2012). Der präfrontale Kortex spielt außerdem bei Aufmerksamkeitsprozessen und der Emotionsverarbeitung eine große Rolle (Yamasaki et al., 2002) und wird aus diesem Grund im Kontext der Schmerzerfahrung aktiviert. So beobachteten Coghill et al. (2001) intensitätsunabhängige lateralisierte Aktivierungen auf Schmerzreize hin. Unter anderem lagen diese im lateralen präfrontalen Kortex und im dorso-frontalen Kortex und werden als räumliche Komponenten von Aufmerksamkeitsprozessen in der somatosensorischen Informationsverarbeitung interpretiert.

Thalamus Der Thalamus als sogenanntes „Tor zum Bewusstsein“ nimmt eine wichtige Position bei der Schmerzverarbeitung ein. Generell werden thalamische Aktivierungen bei Induktion experimenteller Schmerzen häufig beobachtet (Apkarian et al. 2005, Bingle et al. 2002). Der Tractus spinothalamicus projiziert als aufsteigende Bahn spinaler und trigeminaler nozizeptiver Neurone in den Thalamus, wodurch Schmerz erst bewusst

wahrgenommen wird (Schmidt und Schaible, 2006). Unterteilt ist der Thalamus in verschiedene Kerngebiete:

- Der Ventrobasalkomplex ist Teil des lateralen Systems und an der sensorisch-diskriminativen Schmerzverarbeitung beteiligt.
- Die posterioren und intralaminären Kerne gehören zum medialen System und sind für die affektiv-motivationale beziehungsweise die kognitiv-evaluative Schmerzdimension relevant.
- Der dorsomediale Kern projiziert in den präfrontalen Kortex und nimmt damit eine Position in aufmerksamkeits- und emotionsverarbeitenden Prozessen ein (siehe Abschnitt „Präfrontaler Kortex“).

Gyrus cinguli Der Gyrus cinguli wird zum medialen System gezählt, ist also für die affektiv-motivationale Schmerzdimension von Bedeutung. Als Teil des limbischen Systems ist der Gyrus cinguli an der Genese von Lust- und Unlustgefühlen beteiligt. Darin ist vor allem der anteriore Teil involviert, der *anterior cingulate cortex* (ACC). Aktivierungen in diesem Areal finden sich auch schon in Erwartung unangenehmer Reize, wie Herwig et al. (2007) zeigen konnten. Der ACC ist jedoch nicht nur für die affektive Komponente von Bedeutung, sondern weist auch intensitätskodierende Eigenschaften von Schmerzreizen auf (Büchel et al., 2002). Darüber hinaus ist die der rostralen Anteil des ACC (rACC) für die kognitive Schmerzmodulation relevant. Diese wird durch eine Verbindung des rACC zum periaquäduktalen Grau (PAG) realisiert (Somborski und Bingel, 2010).

Das Cerebellum Über die nicht-motorischen Aufgaben des Cerebellums ist bisher relativ wenig bekannt, jedoch konnte eine cerebelläre Beteiligung an somatosensorischen, visuellen (Saab und Willis, 2003), sowie an emotionalen Prozessen (Schmahmann, 2010) belegt werden. Bei Schmerzreizungen stellen sich in fMRT- oder PET-Studien häufig cerebelläre *Cluster* dar (Farrell et al., 2005). Dies konnte auch für Hitzeschmerzreizungen gezeigt werden (Bär et al. 2007, Casey et al. 1996, Strigo et al. 2003), welche insbesondere Aktivierungen im Bereich des Vermis feststellten. Außerdem werden schmerzmodulierende Einflüsse des Cerebellums diskutiert (Saab und Willis, 2003).

1 Einleitung

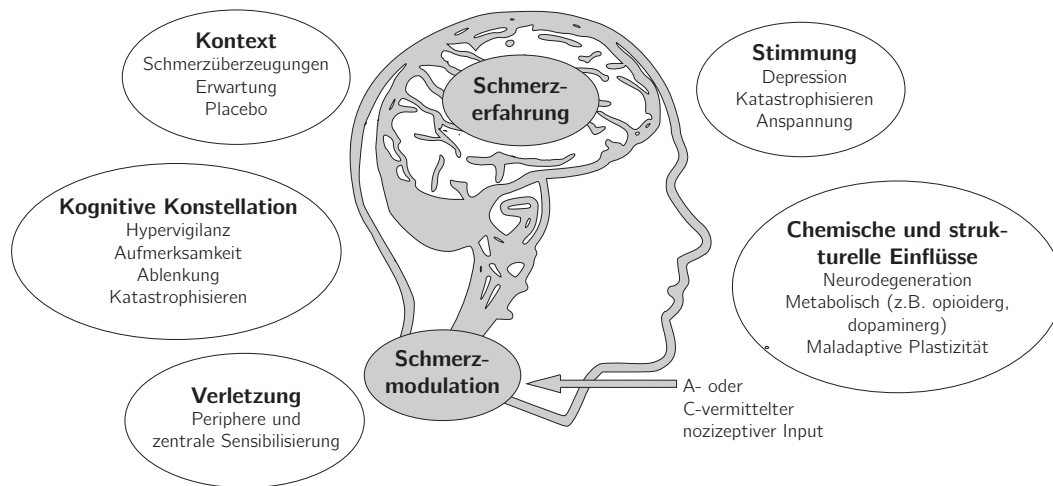


Abbildung 1.1 Das Bewusstwerden der Schmerzerfahrung ist eine Funktion des Telencephalons. Die Schmerzmodulation hingegen wird vor allem weiter kaudal auf Rückenmarksebene beziehungsweise im Mittelhirn umgesetzt. Vielfältige Faktoren nehmen Einfluss auf diese beiden Prozesse. So sind unter anderem Vorerfahrungen des Individuums (siehe Schmerzüberzeugungen), Rahmenbedingungen der Schmerzerfahrung (zum Beispiel Aufmerksamkeit oder Ablenkung) und die momentane Verfassung (siehe Stimmung) von Bedeutung. Die Grafik ist abgewandelt nach Tracey und Mantyh (2007) und Somborski und Bingel (2010).

Die endogene Schmerzmodulation

Schmerzreize können als sehr unterschiedlich empfunden werden. Dabei beeinflussen sowohl individuelle als auch kontextabhängige Faktoren das Schmerzerleben. Zu den ersten zählen die momentane Stimmung und Anspannung, die Neigung zu katastrophisieren und auch strukturelle und chemische Einflüsse, wie neurodegenerative und metabolische Prozesse. Der Kontext der Schmerzerfahrung ist ebenso wichtig, dieser wird durch Aufmerksamkeit, Ablenkung und Placeboanalgesie bestimmt. Die verschiedenen Faktoren sind in der Abbildung 1.1 zusammengefasst.

In Strukturen des zentralen Nervensystems fließen all diese Informationen zusammen. Dort wird nicht nur das „Bewusstwerden“ des Schmerzes realisiert, sondern auch die Modulation eben dieser Sinnesempfindung. Durch unterschiedliche Mechanismen kann die Schmerzempfindung verstärkt oder gehemmt werden. Hierbei spielt die descendierende Schmerzhemmung eine Rolle (Tracey und Mantyh, 2007). Deren Bahnen entspringen dem periaquaeduktalen Grau (PAG) im Hirnstamm und dem Locus coeruleus im Mittelhirn und ziehen zum Hinterhorn des Rückenmarks, wo über Interneurone die eigentliche

Hemmung stattfindet (Schmidt und Schaible, 2006). Als Transmitter wirken in diesem System endogene Opioide (Endorphine, Endomorphine, Enkephaline, Dynorphine) und inhibitorische Transmitter (GABA) (Schmidt und Schaible, 2006). Weitere kortikale und subkortikale Strukturen nehmen Einfluss auf die deszendierende Modulation, dazu zählen der Frontalkortex, das anteriore Cingulum (ACC), die Insula, die Amygdala, der Hypothalamus, der Nucleus cuneiformis und die rostrale ventro-mediale Medulla (RVM) (Tracey und Mantyh, 2007). Anhand des Modells der Placeboanalgesie wurde die endogene Schmerzmodulation intensiv erforscht und das PAG und ACC als Schlüsselstrukturen in diesem erkannt (Somborski und Bingel, 2010).

1.3.4 Methoden der schmerzhaften Stimulation im experimentellen Kontext

Hinsichtlich der Schmerzreizung haben sich verschiedene Methoden etabliert. So können Schmerzreize als thermale (kalt/heiß) oder elektrische Stimuli (Jochum et al., 2010) beziehungsweise Laserstimuli (Bornhövd et al. 2002) auf die Haut appliziert werden. Ischämische Schmerzen werden zum Beispiel durch das Stauen von Extremitäten mit einer Blutdruckmanschette und gleichzeitiger Muskularbeit der durch die Stauung unterversorgten Muskulatur hervorgerufen (Bär et al., 2005). Einen komplexeren Aufbau erfordert es, viszerale Schmerzen auszulösen. Mittels eines Ballons kann jedoch der Ösophagus (Strigo et al., 2003) oder das Rektum (Bouin et al., 2002) auf schmerzhafte Weise dilatiert werden. Ein interessantes Phänomen stellt die „Schmerzillusion“ durch den Thermo-Grill dar. Mit diesem Gerät können gleichzeitig kalte und warme Stimuli appliziert werden. Die thermalen Stimuli liegen dabei in einem nicht-schmerzhaften Temperaturbereich, die Kombination aus ihnen ruft jedoch einen brennenden Schmerz hervor (Piñerua-Shuhaibar et al., 2011). Dies sollen nur einige Beispiele dafür sein, wie Schmerzreizungen durchgeführt werden.

Als Messinstrumente der Schmerzwahrnehmung dienen unter anderem Befragungen – zum Beispiel mittels der visuellen oder numerischen Analogskala (VAS/NAS) oder des McGill-Fragebogens (Melzack, 1975). Mit der NAS sollen Versuchspersonen ihrer aktuellen Schmerzempfindung einen Wert von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster Schmerz) zuordnen. Mit Hilfe des McGill-Fragebogen kann der Schmerz durch beschreibende Adjektive charakterisiert werden. Außerdem können subjektive Schmerzschwellen beziehungsweise die Schmerztoleranz (siehe Bär et al. 2006b) erhoben werden, um Veränderungen des Schmerzempfindens zu quantifizieren. Mittels bildgebender Verfahren, wie

PET und fMRT können Veränderungen der zentralen Schmerzverarbeitung erfasst werden. Genauere Ausführungen zur MRT sind im Abschnitt 1.5 zu finden.

1.4 Komorbidität von Schmerz und Depression

Allgemeines Depressionen und Schmerzen treten häufig zusammen auf. In einer Studie von Corruble und Guelfi (2000) klagten dementsprechend 92 % der depressiven Patientinnen und Patienten bei Aufnahme in eine psychiatrische Klinik über Schmerzen. In der Primärversorgung liegt dieser Anteil mit 66 % niedriger, ist aber immer noch deutlich erhöht im Vergleich zu nicht-depressiven Patientinnen und Patienten (Arnow et al., 2006). Auch ein gegenteiliger Effekt ist zu beobachten, denn bei Patienten mit chronischen Schmerzen wird häufig zusätzlich eine Depression diagnostiziert. Dieser Anteil variiert zwischen 35 und 73 % bei Patientinnen und Patienten, die sich wegen ihrer Schmerzsymptomatik in stationärer Behandlung befanden (Garcia-Cebrian et al., 2006). Aufgrund dieser Beobachtungen stellt sich die Frage, ob diesem Zusammenhang eine Kausalität unterliegt, beziehungsweise welche Mechanismen für das gemeinsame Auftreten von Schmerzen und Depression zuständig sein können.

Aufgrund der Komplexität beider Krankheitsbilder und ihrer bisher nur lückenhaft geklärten Pathogenese sind diese Fragen schwierig zu beantworten. Folglich versucht man mittels unterschiedlicher Modelle Erklärungen zu geben. Insgesamt können diese jedoch nur einen Teil beantworten, sodass ein Zusammenspiel verschiedenartiger biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren angenommen wird (Meana, 1998). Psychologische Faktoren sind in zwei Richtungen denkbar. Zum Einen könnte ein depressiogenes Verhaltensmuster entstehen, indem schmerzbedingt positive Verstärker wie Aktivitäten (zum Beispiel Arbeiten) und soziale Interaktion reduziert werden (Fordyce, 1976). Zum Anderen wird für Depressive ein erhöhter Fokus auf körperliche Vorgänge, die negativ interpretiert werden und somit zur Aktivierung von Schmerzrezeptoren führen, vermutet (Fields, 1991). Ein anderer wichtiger Aspekt ist das Katastrophisieren von Schmerzen, welches als die Tendenz sich auf Schmerzen zu fokussieren und die eigenen Fähigkeiten im Umgang mit Schmerzen als schlecht zu bewerten, verstanden wird (Wiech et al., 2008). Geisser et al. (1994) stellten fest, dass Katastrophisieren ein von der depressiven Symptomatik unabhängiges Konstrukt darstellt, welches die Beziehung zwischen Depression und der affektiv-motivationalen beziehungsweise der kognitiv-evaluativen Komponente (siehe auch Abschnitt 1.3.3.) des Schmerzerlebens vermittelt. Es wurde außerdem festgestellt, dass Frauen häufiger katastrophisieren als Männer (Jensen et al., 1994). Dies könnte

zum Teil erklären, warum die Komorbidität von Schmerz und Depression bei Frauen häufiger auftritt (Meana, 1998). Biogene Modelle gehen im Gegensatz dazu davon aus, dass der Zusammenhang von Schmerzen und Depression auf molekularer Ebene zu Stande kommt. An der Pathogenese beider Krankheitsbilder sind ähnliche Neurotransmitter beteiligt, so spielen Serotonin und Noradrenalin der Monoaminmangelhypothese (siehe auch Abschnitt 1.2.3) entsprechend für die Depression eine Rolle und sind in der deszendierenden Modulation von Schmerzen (siehe auch Abschnitt 1.3.3) ebenfalls von Bedeutung (Garcia-Cebrian et al., 2006).

Forschungsansätze In unterschiedlichen Studiendesigns wird versucht die Beziehung zwischen Schmerz und Depression besser zu erforschen. Zum Einen werden dafür depressive Patienten in klinischen Schmerzstudien gemessen. Zum anderen werden Modelle der Depression für Studien genutzt, um die Rolle der verschiedenen Aspekte der Erkrankung und deren Auswirkung auf die Schmerzempfindung zu untersuchen. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Verfahren der Stimmungsinduktion zu. Hierbei wird im experimentellen Rahmen eine gedrückte Stimmungslage, welches ein charakteristisches Merkmal der Depression darstellt, erzeugt. Die verschiedenen Möglichkeiten und Techniken der Stimmungsinduktion werden im Absatz 1.5 beschrieben.

1.4.1 Veränderte Schmerzwahrnehmung bei depressiven Patientinnen und Patienten

Obwohl Depressive vermehrt über Schmerzen klagen (Corruble und Guelfi, 2000), wurde in experimentellen Schmerzstudien meist eine verringerte Schmerzempfindlichkeit nachgewiesen. Dementsprechend konnte vielfach gezeigt werden, dass Depressive bei Applikation von Schmerzreizen auf der Haut höhere Schmerzschwellen aufweisen als Gesunde (Adler und Gattaz 1993, Bär et al. 2003 und 2006b, Dickens et al. 2003, Lautenbacher et al. 1999, Terhaar et al. 2010). Abhängig von der Art des Stimulus konnte jedoch auch ein unterschiedliches Verhalten der Schmerzempfindlichkeit gezeigt werden. Einer Studie von Bär et al. (2005) zufolge, erzeugte die kutane Applikation thermaler und elektrischer Stimuli die bekannte Hypoalgesie, während die depressiven Patientinnen und Patienten auf ischämischen Muskelschmerz empfindlicher als gesunde Probanden reagierten. Ebenfalls interessant ist die Reaktion Depressiver in der so genannten Schmerzillusion, die unter Verwendung des Thermo-grills erzeugt werden kann (siehe Abschnitt 2.3.4). Im Vergleich zu Gesunden zeigten die depressiven Patientinnen und Patienten auch hier

eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Piñerua-Shuhaibar et al., 2011). Im Tiermodell spiegelt sich dieses erhöhte Schmerzempfinden in einer gesteigerten Aversivität gegenüber schmerzhaften Reizen wider. Dies ließ sich bei Ratten, die in depressionsähnliche Zustände versetzt worden waren, beobachten (Bravo et al., 2012).

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Schmerzempfindlichkeit könnte eine relativ neue Studie von Lindstedt et al. (2011) bieten. In ihrer Untersuchung wurde die Ergebnisse der Schmerzschwellenmessung mit dem Expressionslevel des 5HT-Transporters (ein Transporter für Serotonin = 5-HT) verknüpft. Die Gruppe gesunder Frauen mit geringer Expression des 5HT-Transporters wies eine signifikant geringere Schmerzempfindlichkeit auf als die Gruppe mit erhöhter Expression (Lindstedt et al., 2011). Gleichzeitig ist bekannt, dass ein niedriges Expressionslevel des 5HT-Transporters sowohl ein Risikofaktor für chronische Schmerzen als auch für Depression darstellt (Lindstedt et al., 2011).

Zentrale Aktivierungen infolge Schmerzreizung bei Depressiven - Befunde bildgebender Studien

Die Forschungsergebnisse zur Veränderung der schmerzbezogenen Aktivierungsmuster bei depressiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Gesunden sind uneinheitlich und lückenhaft. Die meisten Unterschiede konnten für den Präfrontalkortex festgestellt werden, sowie für die Insula, den Hippocampus, den ACC und die Amygdala (Robinson et al., 2009). Bezüglich des präfrontalen Kortex konnten sowohl strukturelle Veränderungen, wie Reduktion der Glia (Rajkowska et al., 1999), als auch funktionelle Unterschiede, im Sinne von einer gesteigerten BOLD-Antwort (Bär et al., 2007), während schmerzhafter Stimulation festgestellt werden. Häufig wird an Patientengruppen – unter anderem an rheumatoider Arthritis (RA) oder Fibromyalgie Erkrankte – der Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Depression beziehungsweise depressiven Symptomen untersucht (Schweinhardt et al. 2008, Geisser et al. 2003, Giesecke et al. 2005). Schweinhardt et al. (2008) vermutet, dass der Gyrus frontalis medius ein Verbindungsglied zwischen Schmerz und Depression darstellen könnte, indem dieses Areal den Einfluss der BDI-Scores auf eine Schmerzkomponente bei RA-Patientinnen vermittelt.

1.4.2 Zusammenhänge zwischen Emotion und Schmerz

Um die Beziehung zwischen Schmerz und Depression besser zu verstehen, ist es sinnvoll zu betrachten, inwiefern vor allem das führende Symptom der depressiven Symptomatik, das heißt die gedrückte Stimmung, eine entscheidende Rolle hinsichtlich der oben

ausgeführten Veränderungen der Schmerzwahrnehmung beziehungsweise -verarbeitung Depressiver spielt. Häufig wird daher die Modulation der Stimmung im Zusammenhang mit experimentellen Schmerzen untersucht. Um Rückschlüsse auf die Depression ziehen zu können, kann mittels verschiedener Techniken Gesunden (als auch Patienten) eine traurige Stimmung induziert werden (siehe Abschnitt Stimmungsinduktion).

Insgesamt gibt es vielfältige Hinweise darauf, dass durch eine traurige Stimmung die Schmerzwahrnehmung verstärkt wird (Meagher et al. 2001, Wagner et al. 2009, Terhaar et al. 2010, Piñerua-Shuhaibar et al. 2011, Boettger et al. 2011) und eine positive Stimmung wiederum mit weniger Schmerzempfindlichkeit einhergeht (Zelman et al. 1991, Zillmann et al. 1996, Weisenberg et al. 1998, Meagher et al. 2001). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Hypothese von Lang (1995). Diese besagt, dass ein Organismus bevorzugt Reize wahrnimmt, die der Art des *Primings* seines motivationalen Systems (Aversion versus Appetenz) entsprechen. Ein aversives *Priming* durch eine traurige Stimmungslage würde somit zu einer bevorzugten Schmerzwahrnehmung führen, da Schmerzen ebenfalls aversive Stimuli darstellen. Die Auswirkungen der negativen Stimmung auf die Schmerzwahrnehmung scheint zusätzlich abhängig von dem Grad der Erregung, die diese auslöst, zu sein. Dementsprechend kann eine gesteigerte Erregung zu Stress und damit zu einer verminderten Schmerzempfindlichkeit führen, was auch als stress-induzierte Hypoalgesie bezeichnet wird (Flor und Grosser, 1999).

Befunde bildgebender Studien Abhängig vom Studiendesign zeigen sich in bildgebende Untersuchungen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Übereinstimmend mit den Befunden bei depressiven Patientinnen und Patienten steht auch bei Gesunden hinsichtlich des Zusammenhangs von Schmerz und Emotion der Präfrontalkortex (PFC) im Vordergrund. Zum Einen ist der Präfrontalkortex nachweislich an der deszendierenden Schmerzhemmung (Wiech und Tracey, 2009), zum Anderen an der Emotionsregulation (Kalisch et al. 2005, Keedwell et al. 2005, Villemure und Bushnell 2009) beteiligt. In einer fMRT-Konnektivitätsanalyse konnte Lorenz et al. (2003) zeigen, dass eine hohe Aktivität des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) zu einer weniger intensiven und weniger unangenehmen Schmerzempfindung führte. Es wird vermutet, dass dieser Effekt durch eine Unterdrückung der Verbindung zwischen DLPFC und dem medialen Thalamus und Mittelhirn zu Stande kommt (Lorenz et al., 2003). Für die Schmerzmodulation spielen sicherlich auch Strukturen des Belohnungssystems/aversiven Systems (Nucleus accumbens, PAG, Amygdala, ventrales Tegmentum, Hippocampus, ACC und PFC) eine Rolle (Borsook et al., 2007). Die Induktion einer gedrückten Stimmung kann

außerdem Aufmerksamkeitsprozesse im Rahmen der Schmerzverarbeitung beeinflussen. So zeigte sich in einer Studie von Wagner et al. (2009) eine erhöhte BOLD-Antwort im ventrolateralen Thalamus durch traurige Stimmungsinduktion in Verbindung mit einer schmerzhaften Hitzereizung.

1.5 Magnetresonanztomografie (MRT)

1.5.1 Physikalische Vorbemerkungen

Um die Bildgebung mittels Magnetresonanz verstehen zu können, ist eine Betrachtung der zugrunde liegenden physikalischen Phänomene notwendig. Der so genannte Kernspin ist eine für die MRT entscheidende Eigenschaft von Atomkernen: Diese drehen sich um eine Achse – ähnlich der Drehung der Weltkugel um die Achse zwischen Nord- und Südpol. Allerdings erfolgt diese Eigenrotation nicht in klassischer Weise, weshalb eine quantenmechanische Beschreibung der Bewegung notwendig ist. Ein derartiges Verhalten zeigen ausschließlich Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen, wie zum Beispiel Wasserstoffkerne, die nur ein Proton besitzen. Da der menschliche Körper zu einem Großteil aus Wasser besteht, sind die Kernspins der darin gebundenen Wasserstoffatome für die MR-Bildgebung maßgeblich. Die Atomkerne werden durch den Spin zu Dipolen – ein gering ausgeprägtes Magnetfeld entsteht um sie herum. Im Normalfall sind die Rotationsachsen der Atomkerne statistisch verteilt, wodurch sich die entstehenden Magnetfelder aufheben (siehe Abbildung 1.2).

Im Magnetresonanztomographen wird jedoch ein starkes statisches Magnetfeld (B_0) aufgebaut, so dass sich die Spins entlang dieses Magnetfeldes ausrichten und beginnen um dessen Feldlinien zu präzedieren. Diese Präzessionsbewegung lässt sich am einfachsten am Beispiel eines Kreisels erklären: Ein rotierender Kreisel (entspricht den Atomkernen), der durch eine äußere Kraft (entspricht dem Magnetfeld B_0) gekippt wird, vollführt eine Ausweichbewegung, bei der sich die Rotationsachse ändert. Übertragen auf den Kernspin wird eben diese Ausweichbewegung als Präzession bezeichnet. Es existieren zwei Möglichkeiten der Ausrichtung der Spins, zum einen *spin up* und zum anderen *spin down*. Ersteres ist energetisch günstiger und überwiegt demzufolge, wodurch eine Probenmagnetisierung M entsteht. Diese verläuft als Gesamtmagnetisierungsvektor parallel zum Magnetfeld B_0 (Abbildung 1.3). Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet, sie ist abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfelds. Wird nun ein rotierendes Magnetfeld B_1 , zum Beispiel ein Hochfrequenzpuls, in genau

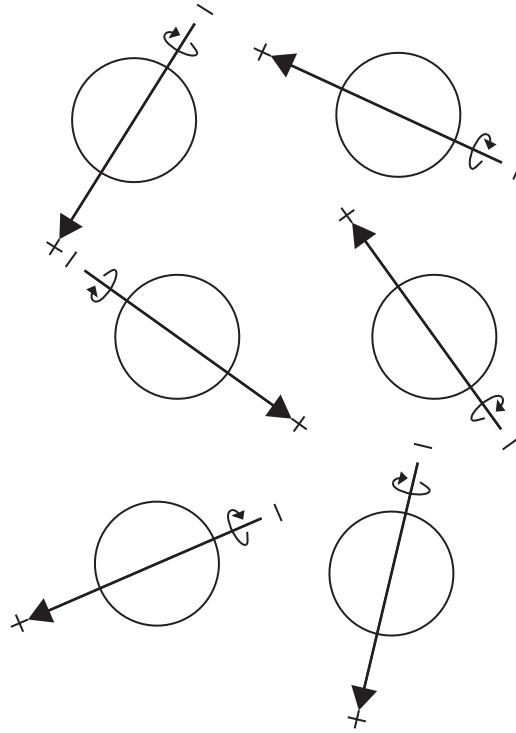


Abbildung 1.2 Spins im natürlichen Magnetfeld

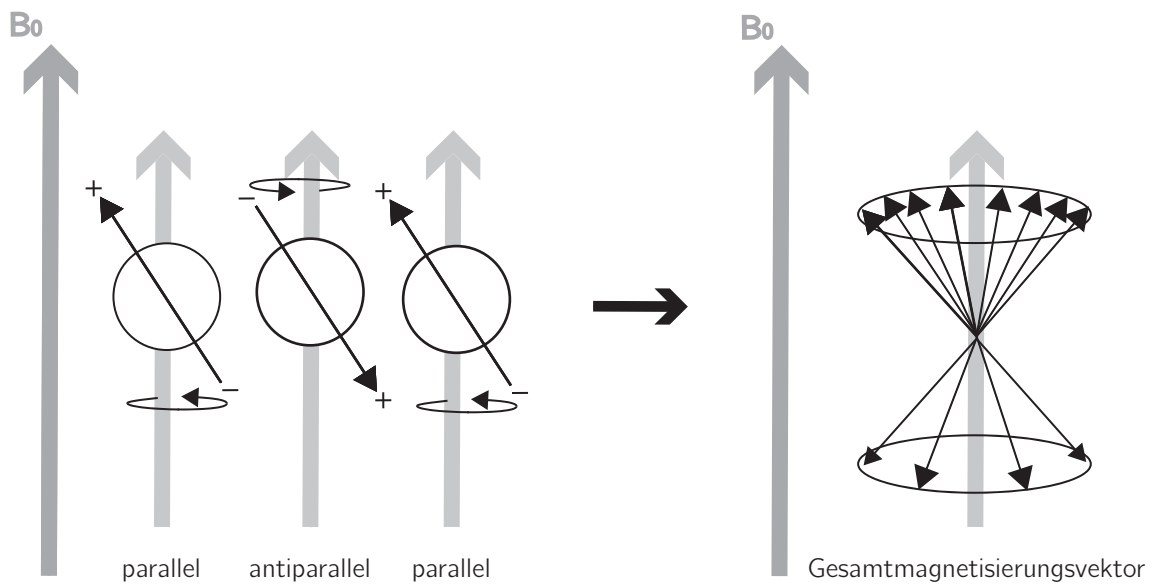


Abbildung 1.3 Spins im Magnetfeld B_0

1 Einleitung

dieser Larmorfrequenz hinzu geschaltet, sind die Atomkerne in der Lage, Energie aufzunehmen, was man als die Erfüllung der Resonanzbedingung bezeichnet. Zur Signal-erzeugung wird im MRT zum Beispiel ein Hochfrequenzpuls von 90° genutzt, um die Probenmagnetisierung M von ihrer longitudinalen Ausrichtung (Längsmagnetisierung) im rechten Winkel in die Transversalebene (Quermagnetisierung) zu kippen. Wie jede Veränderung eines Magnetfeldes induziert die Änderung von M elektrische Ströme in einem Leiter, die beispielsweise mit einer Spule gemessen werden können.

Relaxationsprozesse Die eben beschriebene Anregung der Spins schwächt sich nach und nach ab, es kommt zur Relaxation. Diese wird durch die Relaxationskonstanten T_1 und T_2 bzw. T_2^* beschrieben. Unter der T_1 -Relaxation versteht man die sukzessive Wiederherstellung der Längsmagnetisierung nach einer Auslenkung. Die T_2 -Relaxation hingegen kommt durch eine Wechselwirkung zwischen den Spins zu Stande (Spin-Spin-Interaktion), was eine zunehmende Dephasierung und daher einen Verlust der Quermagnetisierung zur Folge hat. Zusätzlich dephasieren die Spins aufgrund von Feldinhomogenitäten, was als T_2^* -Relaxation bezeichnet wird.

Bildwichtung Die Zeiten zwischen den Hochfrequenzpulsen und der Datenaufnahme können je nach Zweck der Bildgebung gewählt werden. So nennt man die Zeitspanne zwischen den 90° -Hochfrequenzpulsen „Repetitionszeit“ (TR) und die Spanne zwischen dem Hochfrequenzpuls und der Datenaufnahme „Echozeit“ (TE). Durch Veränderung der Parameter TR und TE können die Bilder T_1 -, T_2 - oder T_2^* - gewichtet werden. In der Bildwichtung werden verschiedene Eigenschaften von Geweben kontrastiert. In einem T_1 -Bild sind das – um nur ein Beispiel zu nennen – die je nach Gewebeart variierenden T_1 -Relaxationszeiten. Um diese gut kontrastieren zu können wird eine kurze TR und eine kurze TE gewählt. Durch die knappe Zeit zwischen den Pulsen (kurze TR) ist die Längsmagnetisierung noch nicht wieder vollständig hergestellt, so dass diese zum Zeitpunkt der Datenaufnahme (kurze TE) in den Geweben unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Diese graduellen Unterschiede der Längsmagnetisierung werden demzufolge im T_1 -Bild darstellbar. Im Gegensatz dazu ist für die Erstellung eines T_2^* -gewichteten Bildes die Reaktion auf Feldinhomogenitäten und Veränderung der Magnetisierung von Bedeutung. Um diese zu erfassen wird eine lange TR und eine lange TE gewählt. Durch die Länge der TR ist zum Zeitpunkt der Datenaufnahme die Gesamtheit der Gewebe wieder vollständig längs magnetisiert. Jedoch prägen sich Unterschiede in der Dephasierung aufgrund von Feldinhomogenitäten durch die lange TE deutlicher aus, was eine

T_2^* -Wichtung ermöglicht.

Ortskodierung Für das Erstellen von Bildern aus den erzeugten MR-Signalen, müssen diese eine Ortsinformation enthalten. Neben dem Magnetfeld B_0 und den Hochfrequenzpulsen kommt daher eine dritte Art von Magnetfeldern hinzu: Die Gradientenfelder. Diese sind rotierende Magnetfelder, die über das homogene B_0 -Feld gelegt werden, um je nach Lokalisation charakteristische MR-Signale zu erzeugen. Die so genannte Ortskodierung beinhaltet die drei Schritte „Schichtselektion“, „Frequenzkodierung“ und „Phasenkodierung“. Die Schichtselektion ist der erste Schritt. Durch sie wird eine Unterscheidung zwischen oben und unten (auf der Longitudinalachse, „z-Achse“) ermöglicht. Ein zum Zeitpunkt der Anregung angelegter Gradient inhomogenisiert das Magnetfeld derart, dass sich die Präzessionsfrequenzen zwischen Kopf und Fuß kontinuierlich ändern. Dadurch wird erreicht, dass die Spins in den Füßen langsam präzedieren, wohingegen die Präzession der Spins im Kopf schneller ist. Kommt nun der Hochfrequenzpuls in einer bestimmten Larmorfrequenz hinzu, präzediert nur noch eine Schicht von Spins genau in dieser Larmorfrequenz und erfüllt somit die Resonanzbedingung. Daraus resultiert die ausschließliche Anregung dieser einzelnen Schicht. Zur Frequenzkodierung wird ein Gradient während der Datenaufnahme angelegt. Diese ermöglicht innerhalb der vorher selektierten Schicht die Unterscheidung zwischen links und rechts (Transversalachse, „x-Achse“). Das homogene Magnetfeld B_0 wird wiederum durch eine von rechts nach links stärker werdende Gradientenspule beeinflusst. Es resultiert die Veränderung der Larmorfrequenzen in der x-Achse, so dass folglich auch die Frequenzen der emittierten MR-Signale moduliert werden. Besonders komplex ist die Phasenkodierung, welche eine Unterscheidung zwischen vorn und hinten (Sagittalachse „y-Achse“) ermöglicht. Hierzu wird ein Gradient zwischen Anregung und Datenaufnahme (also zwischen der Schichtselektion und der Frequenzkodierung) kurzzeitig angeschaltet, um die Spins von hinten nach vorn zunehmend zu dephasieren. Auch nach dem Abschalten des Gradienten bleiben die Phasen verschoben, so dass diese bei der Datenaufnahme für einen bestimmten Ort auf der y-Achse kodieren. Durch Frequenz- und Phasenkodierung erhält jedes MR-Signal zwei Information, einerseits über die Position in der transversalen x-Achse, andererseits über die Lage auf der sagittalen y-Achse. Um diese Informationen auszulesen bedarf es jeweils einer Fourier-Transformation. Durch diese mathematische Operation können alle Frequenzen eines Signals bestimmt werden, was die Interpretation der Frequenzkodierung, also die Bestimmung der Herkunft des Signals in der x-Achse nach nur einer Messung ermöglicht. Hinsichtlich der Phasenkodierung gestaltet sich diese Ana-

lyse schwieriger. Der Grund dafür ist, dass sich im MR-Summensignal wesentlich mehr Phasenverschiebungen widerspiegeln als durch den einzelnen Phasengradienten hervorgerufen wurden. Demzufolge muss mehrmals hintereinander mit unterschiedlich starken Phasengradienten gemessen werden. Im Vergleich dieser Messungen wird der Zusammenhang zwischen Stärke des Gradienten und der resultierenden Phasenverschiebung deutlich und die Phasenkodierung kann mit einer zweiten Fourier-Transformation interpretiert werden.

1.5.2 MR-Messesequenzen

Je nach Ziel der Bildgebung, werden verschiedene Echosequenzen verwendet, darunter das Spin-Echo-Verfahren (SE) und das Gradienten-Echo-Verfahren (GRE). Beide können für die strukturelle Bildgebung als auch für die Erzeugung der funktionellen EPI (*echo planar imaging*)- Bilder (Mansfield, 1977) genutzt werden. In der funktionellen MRT wird meist mit Gradientenechos gearbeitet, die verwendete Sequenz heißt demnach GRE-EPI (*gradient echo - echo planar imaging*). Zusätzlich werden in fMRT-Studien üblicherweise strukturelle Bilder erstellt, was daher ebenfalls kurz erläutert werden soll.

EPI (echoplanare Bildgebung) Da in der funktionellen MRT Hirnaktivierungen – welche stark dynamische Prozesse sind – aufgenommen werden, bedarf es einer hohen zeitlichen Auflösung für die Messungen. Aus diesem Grund muss eine schnelle MR-Sequenz gewählt werden. Wie oben beschrieben, wird die Dauer der Messungen hauptsächlich durch die Repetitionszeit TR und die Anzahl der Phasen-Gradienten bestimmt, da für jeden Phasen-Gradienten erneut angeregt werden muss. Im Gegensatz dazu werden bei EPI-Sequenzen die Phasengradienten derart schnell hintereinander geschaltet, dass ein einziger Anregungspuls genügt. Die Geschwindigkeit der Sequenz geht jedoch auf Kosten der räumlichen Auflösung, da diese von der Anzahl der Frequenz- und Phasenkodierschritte abhängt, für die in EPI-Sequenzen wenig Zeit bleibt. Im Zuge dessen müssen ebenso Bildverzerrungen in Kauf genommen werden.

Strukturelle Bildgebung Aufgrund der schlechten räumlichen Auflösung in den funktionellen Aufnahmen, werden zusätzlich strukturelle Bilder erstellt. Um die graue und weiße Substanz gut zu kontrastieren, werden diese Bilder meistens T_1 -gewichtet, beispielsweise mittels einer MP-RAGE-Sequenz (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*) (Mugler und Brookeman, 1990). In dieser Sequenz wird zunächst ein 180° -

Hochfrequenzpuls zur antiparallelen Ausrichtung aller Spins verwendet. Erst nach einer so genannten „Inversionszeit TI“ erfolgt die transversale Magnetisierung durch den 90°-Hochfrequenzpuls und die Datenaufnahme. Gewebe mit schnellerer Relaxation senden in Folge der Quermagnetisierung ein stärkeres Signal aus, als Gewebe mit langsamerer Relaxation und werden dadurch im Bild aufgehellt. Weiße und graue Substanz unterscheiden sich hinsichtlich der T_1 -Relaxationszeiten stark voneinander und können somit in der MP-RAGE-Sequenz gut voneinander abgegrenzt werden.

1.6 Funktionelle MRT (fMRT)

1.6.1 BOLD-Effekt

Entscheidend für die funktionelle MR-Bildgebung ist BOLD-Effekt (*blood oxygen level dependency*, Pauling und Coryell (1936)). Er ist kein direktes Maß für Hirnaktivität, vielmehr stellt er den erhöhten cerebralen Blutfluss, der als Folge von neuronaler Aktivität auftritt, dar. Der genaue zeitliche Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Perfusionsanstieg wird als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet (Abbildung 1.4, (Glover, 1999)).

Warum beeinflusst die Durchblutung das MR-Signal? Grund dafür sind die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- versus Desoxyhämoglobin, was der Begriff *blood oxygen level dependency* beinhaltet. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, stört also die Homogenität des Magnetfelds, wohingegen das diamagnetische Oxyhämoglobin die Homogenität verstärkt. Wird eine Region des Gehirns angeregt, verschiebt sich das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin, wobei ersteres nun überwiegt. Durch die geringere Konzentration des paramagnetischen Desoxyhämoglobins wird das Magnetfeld homogener, wodurch der T_2^* -Relaxationsprozess verlangsamt und somit ein Signalanstieg bewirkt wird (siehe Abbildung 1.5).

1 Einleitung

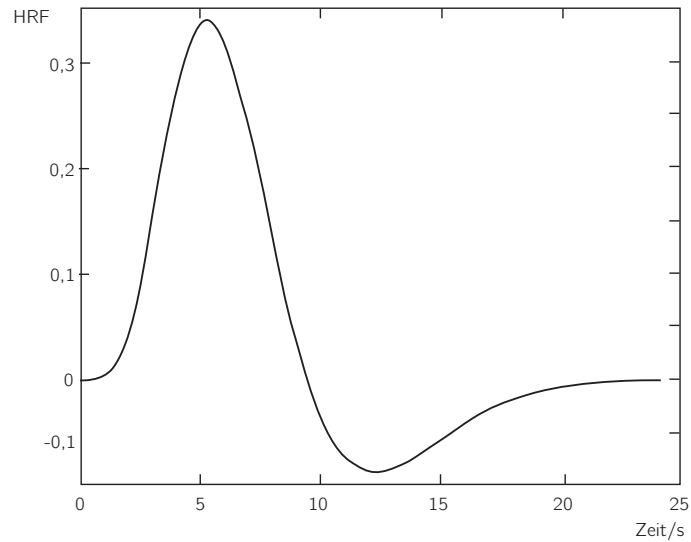


Abbildung 1.4 Kanonische hämodynamische Antwortfunktion

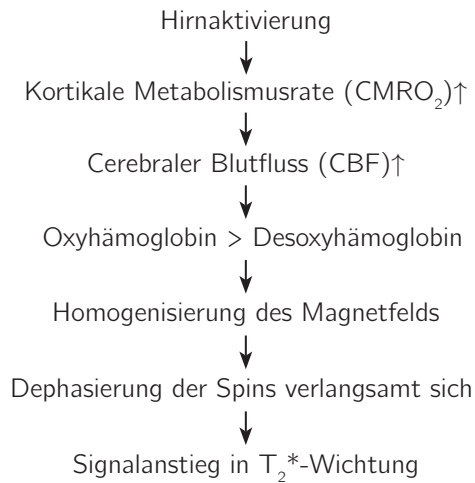


Abbildung 1.5 Flussdiagramm BOLD-Signal

Das BOLD-Signal erreicht erst nach circa fünf Sekunden seine maximale Ausprägung, es handelt sich demzufolge um eine verzögerte Antwort, was im Design jeder fMRT-Studie berücksichtigt werden muss. Außerdem ist der Effekt des BOLD-Signals relativ klein, so beträgt die MR-Signaländerung nur circa zwei bis fünf Prozent. Damit dieser Effekt trotzdem nachgewiesen werden kann, ist ins Besondere die Vorverarbeitung der Bilder und die statistische Aufbereitung der Daten notwendig.

1.6.2 fMRT-Studiendesigns

Blockdesign In diesem Design werden Blöcke von Stimuli einer Bedingung gebildet, es gibt also *on-* (Untersuchungsbedingungen) und *off*-Phasen (Kontrollbedingung). Während eines Blocks tritt der jeweilige Reiz, zum Beispiel Schmerz, kontinuierlich oder in einer schnellen Abfolge auf, so dass ein Abklingen der BOLD-Antwort auf ein einzelnes Ereignis nicht möglich ist. Die hämodynamischen Antwortfunktionen verschmelzen folglich miteinander, was eine getrennte Analyse der einzelnen Reize verhindert.

Ereigniskorreliertes Design Im Gegensatz zum *Blockdesign* werden im ereigniskorrelierten *Design (event related design)* Stimuli unterschiedlicher Bedingungen einzeln dargeboten. Aufgrund der recht langsamen BOLD-Antwort muss der Abstand zwischen den Reizen mindestens zwei Sekunden betragen, um diese getrennt voneinander auswerten zu können. Ein großer Vorteil im Vergleich zum Blockdesign besteht darin, dass Effekte wie Habituation und Erwartungshaltung der Versuchsperson vermieden werden können. Dafür wird die Dauer zwischen den Reizen und deren Abfolge randomisiert. Des Weiteren kann die subjektive Reaktion des Probanden Einfluss auf den Ablauf der *trials* nehmen, was in einem Blockdesign nicht möglich ist.

1.6.3 Analyse der fMRT-Daten

Vorverarbeitung Die Vorverarbeitung, auch *preprocessing* genannt, besteht meist aus vier Teilschritten:

1. Bewegungskorrektur (*realignment*)
2. Koregistrierung
3. Normalisierung
4. Räumliche Glättung (*smoothing*)

Bewegungskorrektur Die Bewegungskorrektur wird auch als *realignment* bezeichnet. Sie ist notwendig, da Probanden über den langen Zeitraum einer fMRT-Messung hinweg ihre Kopfposition meist verändern. In der akquirierten Zeitserie von Bildern sollen diese Bewegungsänderungen nachträglich korrigiert werden. Dafür wird ein Referenzbild ausgewählt. Von diesem, und von jedem anderen Scan, werden 6 Parameter berechnet, die die räumliche Orientierung der Bilder beschreiben. Darunter sind 3 Rotationsparameter, die die Drehung um drei Achsen bezeichnen, und 3 Translationsparameter, die

die Verschiebung in den drei Dimensionen angeben. Die Werte des Referenzscans werden anschließend mit denen der restlichen Bilder verglichen. Dieser Vorgang wird als *rigid body transformation* bezeichnet. Oft ist es empfehlenswert, die somit berechneten Bewegungsparameter als Kovariate in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen.

Koregistrierung Durch die Bewegungskorrektur können die fMRT-Bilder nun so behandelt werden, als seien sie alle zum selben Zeitpunkt aufgenommen worden. Da üblicherweise für jede Versuchsperson zusätzlich eine T₁-gewichtete, strukturelle Aufnahme erstellt wird, muss auch zwischen diesen Bildern eine mögliche Lageveränderung des Kopfes durch eine räumliche Transformation kompensiert werden.

Normalisierung Die ersten beiden Schritte der Vorverarbeitung beschränken sich darauf, den Bilddatensatz der einzelnen Versuchsperson zu homogenisieren. Um eine allgemeine Aussage treffen zu können, ist es jedoch vonnöten, diese Bilder mit den Hirnaktivierungen anderer Versuchspersonen zu vergleichen. Für diesen Schritt ist die Anpassung der Bilder an das Koordinatensystem eines Referenzgehirns notwendig. Am häufigsten wird das von Talairach und Tournoux entworfene Koordinatensystem (Talairach und Tournoux, 1988) genutzt. Um die Bilder im Talairach-Raum auswerten zu können, werden sie mit unterschiedlichen Vorgehensweisen normalisiert. Zum einen kann das Verfahren der affinen Transformation angewendet werden, das Rotations- und Translationsparameter verwendet, sowie Freiheitsgrade zur Skalierung und Scherung der Bilder enthält. Die affine Transformation ist ein Verfahren der linearen Normalisierung. Eine zweite Möglichkeit, mit der die Bilder genauer angeglichen werden können, bietet die nichtlineare Normalisierung. Im Gegensatz zu dem linearen Verfahren können hierbei, statt das gesamte Bild zu verändern, auch einzelne Abschnitte des Gehirns so skaliert, rotiert, verschoben und geschert werden, dass sie optimal den Koordinaten des Referenzgehirns entsprechen. Zur Normalisierung kann entweder das EPI-Bild der Versuchsperson oder das dazu gehörige T₁-Bild genutzt werden, wobei die Verwendung des letzteren wegen seiner wesentlich höheren Auflösung empfohlen wird.

Räumliche Glättung (Smoothing) Grundsätzlich nimmt man an, dass die Aktivierung in benachbarten Voxel ähnlich stark ist und folglich ihre Bildgrauwerte annähernd gleiche Werte aufweisen. Große Signalunterschiede zwischen zwei direkt nebeneinander liegenden Voxel sind sehr wahrscheinlich zufälliger Natur, sie vergrößern daher das Rauschen. Mittels des letzten Vorverarbeitungsschrittes, der Glättung, kann anhand dieser

Annahmen das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden. Es wird hierfür ein dreidimensionaler Gauss-Filter verwendet, der die Bildgrauwerte von circa 2-3 benachbarten Voxel gegeneinander gewichtet. So erhält das zentrale Voxel den höchsten Betrag wohingegen die Signale der peripheren Voxel abgeschwächt werden. Wird dieses Vorgehen für jedes Voxel der EPI-Bilder wiederholt, entsteht zwischen benachbarten Bildpunkten eine Abhängigkeit, die zufällige Signalunterschiede unterdrückt. Entsprechend der Größe der zu untersuchenden Hirnstrukturen sollte der Filter angepasst werden: Werden kleine Aktivierungen erwartet, sind kleine Gauss-Filter empfehlenswert, bei großen Aktivierungen dementsprechend große.

1.6.4 Statistische Auswertung

Das GLM GLM steht als Abkürzung für *general linear model*, was im Deutschen als allgemeines lineares Modell (ALM) bezeichnet wird. Ziel des GLM ist es, ein mathematisches Vorhersagemodell zu kreieren, das möglichst genau die in jedem einzelnen Voxel während der Zeitreihe aufgetretene Varianz erklärt (Friston et al., 1995). Um das zu erreichen werden Regressoren formuliert, die in ihrer Gesamtheit die Design-Matrix ergeben. Nach diesem Prinzip wird beispielsweise die erwartete BOLD-Antwort als Reaktion auf einen Stimulus modelliert. Wird durch jenen Stimulus tatsächlich eine BOLD-Antwort ausgelöst, kann diese als Varianz durch den modellierten Regressor sehr genau beschrieben werden.

Das mathematische Verfahren des GLM stützt sich auf die multiple Regression und arbeitet mit folgender Formel:

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots + \beta_3 c + \varepsilon$$

Wobei y die beobachtete Zeitreihe aus einem Voxel umfasst. Darin zeigt sich eine Besonderheit des GLM: Die statistische Auswertung erfolgt für jedes einzelne Voxel getrennt und unabhängig. x_1 und x_2 stellen beispielhafte Regressoren dar. Die $\beta_{1,2,3}$ werden auch Beta-Gewichte genannt, im GLM erhalten sie genau den Wert, der den Fehlerterm ε minimiert und dementsprechend die durch die Regressoren erklärte Varianz maximiert. Die Konstante c der Formel erhält immer den Wert 1.

Einzelsubjekt-Analyse (First level) Im ersten Teil der statistischen Auswertung werden alle Versuchspersonen einzeln betrachtet, im zweiten Teil folgt der Vergleich auf

Gruppenebene. So werden nun für die Zeitreihe jeder Versuchsperson pro Voxel die β -Werte geschätzt. Diese nehmen, abhängig von der Hirnaktivierung, in dem jeweiligen Bildpunkt sehr unterschiedliche Werte an. Um an der Vielzahl der Werte gezielt den Einfluss der experimentellen Bedingung zu testen, ist die Bildung eines Kontrasts notwendig. Handelt es sich um eine gerichtete Hypothese, wie zum Beispiel: „Die Aktivierung der Bedingung ist größer als die der Kontrollbedingung“, wird ein t-Kontrast erstellt: Aus den t-Tests (einer pro Voxel) resultieren t-verteilte Kennwerte, die in einer statistischen Karte dargestellt werden können. Um die am stärksten aktivierten Hirnareale ausfindig machen zu können, werden dabei nur Werte angezeigt, die einen zuvor festgelegten Schwellenwert überschreiten. Für ungerichtete Hypothesen, wie zum Beispiel: „Die Aktivierung der Bedingung unterscheidet sich von derjenigen der Kontrollbedingung“, müssen F-Kontraste genutzt werden. Es wird hierbei berechnet wie viel Varianz der Regressor der ausgewählten Bedingung tatsächlich erklärt. Aus dieser Rechnung ergibt sich ein F-Wert für jedes Voxel. Diese F-Werte können ebenso als statistische Karten dargestellt werden.

Gruppen-Analyse (Second level) Mittels der oben erwähnten Kontraste entsteht von jeder Versuchsperson ein Kontrastbild. Ähnlich dem Vorgehen auf dem *first level* muss auch hier zunächst ein Modell erstellt werden. Dieses ist jedoch im Vergleich wesentlich einfacher gestaltet. So wird nur jeweils ein Regressor für die Mitglieder einer Versuchspersonengruppe benötigt. Nun werden die Effektstärken der Kontrastbilder aller Versuchspersonen der Gruppe zu einem Untersuchungszeitpunkt gemittelt und auf signifikante Werte geprüft. Gibt es nur eine Gruppe würde dies mit einem Einstichproben-t-Test berechnet, im Falle von zwei Gruppen (zum Beispiel Kontrollprobanden versus Patienten) mit einem Zweistichproben-t-Test. Es sind außerdem faktorielle Designs, die eine ANOVA simulieren, möglich.

Das Problem der Multiplen Vergleiche Die statistischen Analysen in der fMRT-Auswertung erfolgen für jedes Voxel einzeln. In jedem statistischem Test entstehen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (vom Signifikanzniveau abhängig) falsch positive Werte. Die Summe falsch positiver Werte bezogen auf ein *Volume* (bestehend aus 64×64 Pixel \times 24 Schichten) ist daher beträchtlich und die Wahrscheinlichkeit fälschlicherweise die Nullhypothese abzulehnen steigt. Diesem Problem kann durch Anhebung des Signifikanzniveaus oder durch Verwendung des FWE (*familywise error rate*)-Korrekturverfahrens begegnet werden, wobei letztere Möglichkeit der ersteren überlegen ist.

2 Ziele der Arbeit

Wir untersuchten Mechanismen der Schmerzverarbeitung depressiver Patientinnen während trauriger Stimmungsinduktion. Auf peripherer Ebene konnte der schmerzsensibilisierende Effekt einer traurigen Stimmungsinduktion für Gesunde und Depressive belegt werden (Terhaar et al. 2010, Wagner et al. 2009, Rainville et al. 2005, Villemure und Bushnell 2002, Meagher et al. 2001). Ziel des ersten Teils der Studie war es, diesen Befund zu überprüfen. Es wurden subjektive Hitzeschmerzschwellen vor und nach trauriger bzw. neutraler Stimmungsinduktion ermittelt. Angesichts der Ergebnisse vorheriger Arbeiten erwarteten wir ein Absinken der Schmerzschwellen nach trauriger Stimmungsinduktion als Ausdruck einer Schmerzsensibilisierung. Bezüglich der neutralen Gruppe erwarteten wir keine Veränderung der Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion.

Im zweiten Teil untersuchten wir die Auswirkungen der traurigen Stimmungsinduktion auf die zentrale Schmerzverarbeitung depressiver Patientinnen. Es ist bekannt, dass Depressive auf eine schmerzhafte Stimulation im Vergleich zu Gesunden mit einer verstärkten fronto-thalamische Aktivierung reagieren (Bär et al., 2007).

Die Auswirkungen einer traurigen Stimmungsinduktion auf die Schmerzverarbeitung ist bereits an Gesunden mittels fMRT untersucht worden. Hierbei stellte sich eine zunehmende Aktivierung des ventrolateralen Thalamus dar (Wagner et al., 2009). Inwiefern eine traurige Stimmungsinduktion bei depressiven Patientinnen Einfluss auf die zentrale Schmerzverarbeitung nimmt, wurde bislang nicht untersucht und soll Gegenstand dieser Arbeit sein.

3 Material und Methoden

3.1 Patientinnen

Insgesamt nahmen 32 Patientinnen an der Studie teil, die aus der stationären beziehungsweise tagesklinischen Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Uniklinikums Jena rekrutiert wurden. Die klinischen und demographischen Daten des Patientenkollektivs sind, nach Gruppen getrennt, in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Die Einteilung der Gruppen wird im nächsten Abschnitt (3.2 Ablauf der Studie) erläutert. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede im Alter, BDI-Wert (Beck-Depressions-Inventar, Beck et al. (1961), siehe Abschnitt 3.1.1 und Anhang S. 52) und der basalen Schmerzschwelle, siehe Tabelle 3.1. Hinsichtlich der Schulbildung und der Händigkeit ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Der Messzeitraum lag zwischen Februar 2009 und Januar 2011. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität äußerte keine ethischen Bedenken hinsichtlich der Studie.

Einschlusskriterien Es nahmen ausschließlich weibliche Patienten an der Studie teil, deren Alter im Mittelwert 42,4 ($\pm 11,8$ SD) Jahre betrug. In allen Fällen lag eine durch den behandelnden Psychiater bestätigte derzeitige depressive Episode mindestens mittelgradiger Ausprägung vor. Im Beck-Depressions-Inventar (Beck et al. (1961), siehe Abschnitt 3.1.1 und Anhang), der vor Studienbeginn erhoben wurde, mussten mindestens 10 Punkte erzielt werden. Die resultierenden Mittelwerte sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Die Händigkeit der Patientinnen wurde mit einer modifizierten Version des *Edinburgh Handedness Inventory* („Händigkeitsfragebogen“) überprüft (Oldfield, 1971). Zwei Patientinnen wurden hierbei als beidhändig klassifiziert, alle anderen als rechtshändig. Alle Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Messung antidepressiv behandelt. Von den 32 Patientinnen erhielten 13 ein Antidepressivum der Wirkgruppe SNRI (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), 9 Patientinnen Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), 5 Patientinnen ein tetrazyklisches Antidepressivum und eine Pa-

Tabelle 3.1 Klinische und demographische Charakteristika der Patientinnen

<i>Parameter</i>	<i>Neutrale Gruppe</i>	<i>Traurige Gruppe</i>	
Anzahl	n = 16	n = 16	n.s.
Alter ¹	41,2 ± 13,6	43,5 ± 10,0	n.s.
BDI ¹	27,5 ± 11,3	23,7 ± 6,6	n.s.
Basale Schmerzschwelle ¹	45,2 ± 4,4	46,0 ± 2,0	n.s.
<i>Schulbildung</i>			
Abschluss 8.-10. Klasse	n = 8	n = 13	n.s.
Abitur	n = 8	n = 3	n.s.
<i>Händigkeit</i>			
Rechtshänder	n = 15	n = 15	n.s.
Linkshänder	n = 0	n = 0	n.s.
Beidhänder	n = 1	n = 1	n.s.

¹Mittelwerte ± Standardabweichung; BDI, Beck-Depressions-Inventar. n.s., nicht signifikant $p > 0,05$

tientin ein trizyklisches Antidepressivum. Drei der Patientinnen wurde mit Agomelatin behandelt und eine Patientin mit einem atypischen Neuroleptikum.

Ausschlusskriterien Patientinnen mit zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen, allgemeiner MRT-Untauglichkeit und einer derzeit bestehenden Schmerzsymptomatik wurden von der Studie ausgeschlossen, wie in Tabelle 3.2 zusammengefasst ist.

Alle Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld mit dem behandelnden Arzt beziehungsweise Psychologen besprochen und geprüft.

3.1.1 Beck-Depressions-Inventar

Der von Beck et al. (1961) entwickelte Fragebogen BDI (Beck-Depressions-Inventar) ist heutzutage ein Standardtest (siehe Anlage, BDI). Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren, mit dem Merkmale einer depressiven Symptomatik überprüft werden können. Darüber hinaus wird er zur Verlaufskontrolle genutzt. Wir verwendeten die deutsche Übersetzung des Fragebogens von Martin Hautzinger (Hautzinger, 1991). Zur Einschätzung der depressiven Symptomatik der Patientinnen erhoben wir den BDI-Score einmalig vor Studienbeginn.

Tabelle 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
Weibliches Geschlecht	Allgemeine MRT-Untauglichkeit
Alter unter 65 Jahren	Ausgeprägte Somatisierungsstörungen
Rechtshändigkeit	Schizoaffective Störungen
Antidepressive Medikation	Demenz-Erkrankungen
Depressive Episode mind. mittelschwerer Ausprägung	Momentan bestehende, klinisch relevante Schmerzsymptomatik
BDI-Score mind. 10 Punkte	Persönlichkeitsstörungen (insbesondere Borderline)

3.2 Ablauf der Studie

Die Patientinnen wurden in einem einführenden Gespräch über die Studie aufgeklärt. Im Falle des Einverständnisses wurden die Fragebögen BDI (Beck-Depressions-Inventar, Beck et al. (1961)) und der Händigkeitsfragebogen (Oldfield, 1971) ausgegeben und zwei Termine vereinbart. Am ersten Termin wurde stets die Hitzeschmerzschwellenmessung (Exp. 1) durchgeführt. Am zweiten Termin, maximal zwei Tage später, absolvierten die Patientinnen die MRT- Messungen (Exp. 2).

Der experimentelle Ablauf ist in der Abbildung 3.1 zusammengefasst. Die Patientinnen wurden randomisiert in eine der beiden Gruppen (traurig beziehungsweise neutral) eingeteilt. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Art der Stimmungsinduktion. So wurde der traurigen Gruppe im Experiment 1 und 2 jeweils eine traurige Stimmung induziert, während die neutrale Gruppe jeweils eine neutrale Stimmungsinduktion erhielt. In die Auswertung des Experiments 1 gingen die Daten der gesamten Stichprobe ein, also von je 16 Patientinnen pro Gruppe. Für die Auswertung des Experiments 2 verringerte sich diese Anzahl um 3 Patientinnen aufgrund fehlender beziehungsweise mangelhafter MRT-Messungen. Daher wurden hier die Daten von 14 Patientinnen in der neutralen Gruppe und von 15 Patientinnen in der traurigen Gruppe ausgewertet, siehe Abbildung 3.1.

3 Material und Methoden

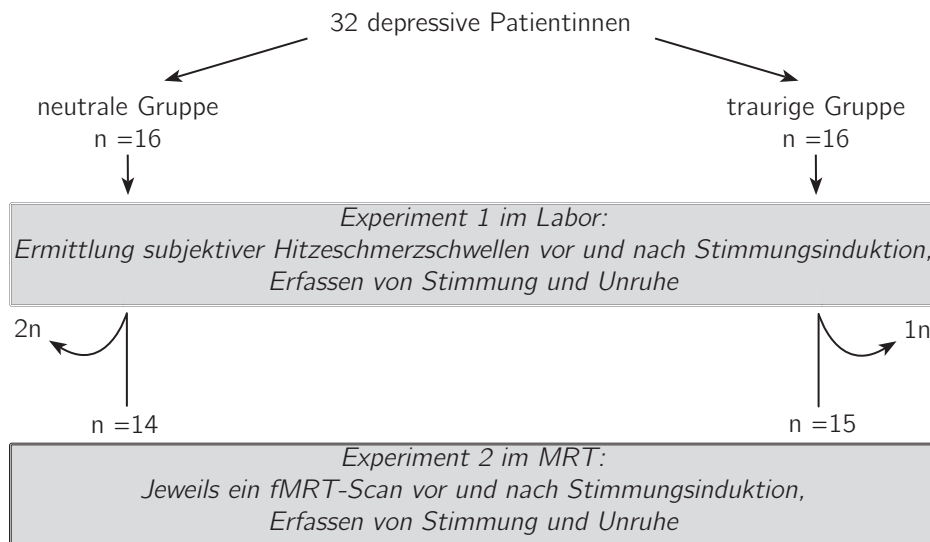


Abbildung 3.1 Flussdiagramm zum Studienkonzept. Die Patientinnen wurde vor Studienbeginn in die neutrale beziehungsweise traurige Gruppe eingeteilt und nahmen zuerst am Experiment 1 und danach am Experiment 2 teil.

3.3 Gemeinsame Methoden der Experimente 1 und 2

3.3.1 Stimmungsinduktion

Die Stimmungsinduktion wurde mittels einer modifizierten Version der *Velten Mood Induction Procedure* (VMIP, Velten Jr. (1968)) durchgeführt. Nach Velten werden den Probanden hierbei 60 selbstbezogene Aussagen präsentiert, die diese zunächst leise, dann laut vorlesen sollen. Währenddessen sollen die Probanden versuchen, sich in den Stimmungszustand zu versetzen, der durch die Aussagen vermittelt wird. So können unterschiedliche Stimmungen erzeugt werden, klassischerweise traurige, gehobene oder neutrale.

In der vorliegenden Studie nutzten wir die VMIP, um eine neutrale beziehungsweise traurige Stimmung zu induzieren. Eine Abfolge von 21 selbstbezogenen Aussagen, die die Probanden jeweils laut vorlesen sollten, wurde zweimal hintereinander als *PowerPoint*-Präsentation gezeigt. Die Aussagen unterschieden sich für die neutrale beziehungsweise traurige Stimmungsinduktion. Beispiele für die letztere sind: „Das Leben ist so eine schwere Last“, „Ich fühle mich wertlos“. Zur Induktion einer neutralen Stimmung wurden Aussagen wie „Eine Orange ist eine Zitrusfrucht“ gewählt. Modifiziert wurde die VMIP durch das Einspielen von Musik über Kopfhörer während der Präsentation. Für die neutrale Stimmungsinduktion wählten wir Mozarts „Klavierkonzert Nummer 21 in

C-Dur" (KV467). Zur traurigen Stimmungsinduktion wurde Musik von Damien Rice des Albums „O" gespielt. Insgesamt dauerte die Stimmungsinduktion circa 12 min. Die Wirkung der Stimmungsinduktion wurde in beiden Experimenten mit dem Selbstbeurteilungsverfahren *self-assessment-manikin* (SAM) überprüft.

Self-Assessment-Manikin Das *self-assessment-manikin* (SAM) ist eine Skala zur subjektiven Einschätzung von Stimmung und Unruhe. Sie wurde durch (Lang et al., 1980) entwickelt und beinhaltet schematische Zeichnungen von „Männchen", die unterschiedliche Gemütszustände charakterisieren sollen (siehe Anhang, SAM). Das SAM wurde für die drei Faktoren „Valenz" (*valence*), „Erregung" (*arousal*) und der „Dominanz" (*dominance*) als die drei Hauptdimensionen von Emotionen entwickelt (Bradley und Lang, 1994). Für jeden der Faktoren gibt es eine nonverbale Skala von fünf Zeichnungen und eine dazu gehörige 9-Punkt-Skala mit ganzzahligen Werten. Zur Einschätzung der Valenz reicht der Gemütsausdruck der Figuren von traurig/düster bis zu lächelnd/fröhlich, in der Dimension Erregung von schläfrig/entspannt bis zu aufgeregt. Die Dimension Dominanz wird als Situationskontrolle verstanden, so dass auf dieser Skala die Größe der Männchen von klein (wenig Kontrolle) bis zu groß (viel Kontrolle) variiert (Bradley und Lang, 1994).

Für unsere Studie nutzten wir eine modifizierte Version mit den Skalen Valenz und Erregung (siehe Anhang, SAM), als die aussagekräftigeren Dimensionen des SAM. Zur Einschätzung der Stimmung wurden den Probandinnen 5 Zeichnungen mit einer Skala von „- 4" bis „+ 4" präsentiert (siehe Anhang „*self-assessment-manikin*"). Es wurde erklärt, dass „- 4" für eine sehr traurige, „+ 4" für eine sehr gute und „0" für eine neutrale Stimmungslage stünde. Die Probandin wurde aufgefordert, ihre Stimmung mit einem Wert auf dieser Skala zu beziffern.

Die Dimension Erregung ließen wir unter dem Begriff „Emotionsintensität" einschätzen. Hierbei wurde eine Skala mit den Werten von „1" bis „9" verwendet (siehe Anhang „*self-assessment-manikin*"). Wenn die Patientinnen sich innerlich äußerst aufgewühlt fühlten, sollten sie diesen Zustand mit „9" bewerten. Wenn sie sich hingegen gar nicht aufgeregt fühlten, sollten sie „1" wählen.

Die Patientinnen wurden zu vier Zeitpunkten der Experimente 1 und 2 nach der Valenz und der Erregung ihrer Stimmung gefragt: 1. vor Beginn der ersten Hitzeschmerzschwellenmessung (Exp. 1) beziehungsweise des ersten fMRT-Durchgangs mit Hitzereizung (Exp. 2), 2. vor und 3. nach der Stimmungsinduktion (Exp. 1 und 2), sowie 4. nach der zweiten Hitzeschmerzschwellenmessung (Exp. 1) beziehungsweise nach dem zweiten



Abbildung 3.2 Im Vordergrund befindet sich die Thermode, die, unserer Studie entsprechend, an der volaren Seite des linken Handgelenks befestigt ist. Im Hintergrund ist das *Main board* des TSAII®-NeuroSensory Analyzer zu sehen.

fMRT-Durchgang mit Hitzereizung (Exp. 2).

3.3.2 Der NeuroSensory Analyzer TSAII

Die Hitzeschmerzwelkenmessung (Exp 1) und die Hitzereizung (Exp 2) führten wir mit dem Gerät TSAII®- *NeuroSensory Analyzer* (siehe Abbildung 3.2) der Firma Medoc Ltd. (Israel, http://www.medoc-web.com/medoc_en_tsaII_analyzer.aspx) durch. Mit dem Gerät können thermische Reize appliziert, sowie Eingaben einer Versuchsperson registriert werden. Der *NeuroSensory Analyzer* arbeitet computergestützt mit der *Software* WinTSA beziehungsweise Covas. Je nach Ziel der Messung können mit dieser *Software* verschiedene Stimulationsprogramme erstellt werden, die sich zur Ermittlung der Schmerztoleranz, der Schmerzschwelle oder ähnlichem eignen. Im *Main board* (siehe Abbildung 3.2) des Geräts befindet sich eine Temperaturkontroll- sowie eine Kommunikationseinheit, der vom Computer die Zieltemperatur übermittelt wird (Medoc Ltd., 2010). Diese Temperatur wird durch ein Peltier-Element in einer Thermode umgesetzt, welche der Haut der Versuchsperson direkt aufliegt. Um eine schnelle Rückkehr zur Ausgangstemperatur zu ermöglichen, wird die Thermode über einen Wasserkreislauf zwischen *Main board* und Thermode zusätzlich gekühlt beziehungsweise erwärmt (Me-

doc Ltd., 2010). Die Temperaturänderungen werden dem Untersucher auf dem Computerbildschirm grafisch dargestellt und können von ihm jederzeit gestoppt werden. Für Untersuchungen, die ein Versuchspersonen-Feedback benötigen, erhält der Proband einen Kontrollschalter mit dem er den Erwärmungs- beziehungsweise Erkältungsvorgang unterbrechen kann.

3.4 Experiment 1

3.4.1 Ablauf des Experiment 1

Zunächst wurden die Patientinnen aufgefordert ihre Stimmung und Unruhe mittels SAM (*self-assessment-manikin*, siehe Abschnitt 3.3.1) einzuschätzen. Daraufhin folgte die Hitzeschmerzschwellenmessung, wie sie im Abschnitt 3.4.2 beschrieben wird, und die erneute Einschätzung der Stimmung und Unruhe mittels SAM. Im Anschluss fand die Stimmungsinduktion (siehe Abschnitt 3.3.1) statt. Währenddessen wurden die Patientinnen alleine gelassen, um Ihnen eine bessere Konzentration zu ermöglichen. Die Wirkung der Stimmungsinduktion wurde daraufhin mittels SAM überprüft. Es folgte die zweite Hitzeschmerzschwellenmessung, woraufhin zum letzten Mal das SAM erhoben wurde.

3.4.2 Hitzeschmerzschwellenbestimmung mit dem NeuroSensory Analyzer

Um für die vorliegende Studie die Hitzeschmerzschwellen zu ermitteln, nutzten wir die Grenzwertmethode (*Limits*) mit ansteigenden Temperaturen, wie sie auch in früheren Studien zur Anwendung kam (Bär et al. 2006a, Terhaar et al. 2010, Wagner et al. 2009). Wir erstellten ein Programm mit WinTSA (Version 5.32), welches von 32,0 °C beginnend die Thermode mit einem Anstieg von 0,5 °C/s erwärmte. Die erreichbare Maximaltemperatur lag bei 53,0 °C. Die Thermode, mit einer Auflagefläche von 9 cm² (TSA-2001; Medoc, Israel), wurde auf der volaren Seite des linken Handgelenks angebracht, siehe Abbildung 3.2. In der anderen Hand hielten die Patientinnen den Kontrollschalter. Mit diesem sollten sie das Erwärmen der Thermode unterbrechen, sobald der Reiz am linken Handgelenk als schmerzhaft empfunden wurde. Das Computerprogramm speicherte die erreichte Temperatur. Die Thermode wurde mit 10 °C/s wieder auf 32,0 °C abgekühlt und die Messung wiederholt. Um die Patientinnen mit dem Verfahren vertraut zu machen, wurden auf diese Weise zunächst drei Lernversuche durchgeführt. Danach

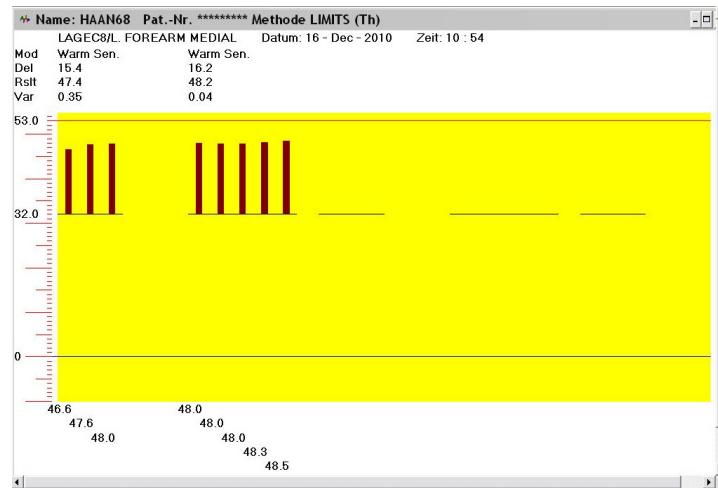


Abbildung 3.3 Bildschirmfoto des verwendeten WinTSA-Programms zur Ermittlung der Hitzeschmerzschwellen. Wie in der oberen Zeile zu sehen ist, wurde die Methode *Limits* (Grenzwertmethode) benutzt, die über ein Versuchspersonen-Feedback funktioniert. Auf der linken Seite sind die Balken der drei Lernversuche zu sehen und darüber der resultierende Mittelwert in der Spalte „Rsitt“, in diesem Fall 47,4 °C. In den darauffolgenden 5 Durchläufen stoppte die Patientin die Erwärmung der Thermode zuverlässig bei einer Temperatur von circa 48 °C. Für die Auswertung ergibt sich daher ein Mittelwert von 48,2 °C.

folgten fünf Messungen, deren Ergebnisse gemittelt wurden. Die Hitzeschmerzschwellenbestimmung erfolgte im Experiment 1 zu zwei Messzeitpunkten. Sie wurde vor der Stimmungsinduktion und nach der Stimmungsinduktion durchgeführt.

3.5 Experiment 2

3.5.1 Ablauf des Experiments 2

Dieser Teil der Studie fand stets nach dem Experiment 1 statt. Zur Aufnahme der MRT- und fMRT-Bilder nutzten wir das 1,5 Tesla-System *Magnetom Vision plus* (Siemens, Erlangen) an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die Daten wurden mit einer Kopfspule erhoben. Von den Seiten wurde der Kopf der Patientinnen mit Schaumstoffpolstern stabilisiert, um Bewegungsartefakte zu reduzieren. Auf die Kopfspule wurde ein Spiegel aufgesetzt, auf den die *PowerPoint*-Präsentation zur Stimmungsinduktion projiziert wurde. Patientinnen mit eingeschränktem Visus wurden zusätzlich mit einer MRT-tauglichen Brille ausgestattet, damit sie die Folien der Präsentation lesen konnten. Um die Musik zur Stimmungsinduktion zu hören, erhielten die Patientinnen ein

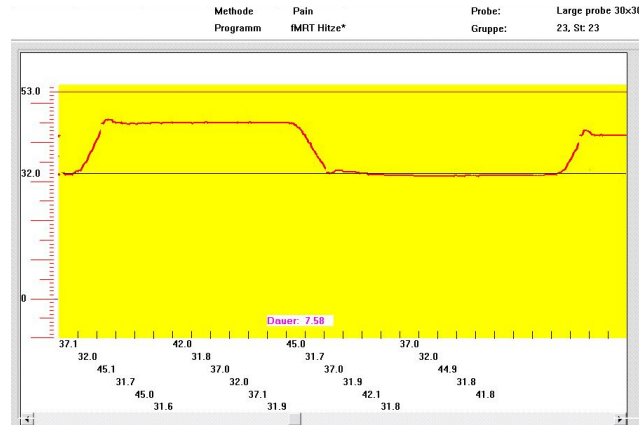


Abbildung 3.4 Bildschirmfoto des verwendeten Blockdesigns zur Hitzereizung mit der *Software Covas* (Vers. 3.19). Auf der linken Seite ist ein soeben abgelaufener Block der 45 °C-Bedingung dargestellt. Auf der rechten Seite ist ein gerade beginnender Block der 42 °C-Bedingung zu sehen. Zwischen diesen beiden Blöcken sank die Temperatur auf 32 °C, was der Kontrollbedingung entspricht. Unten sind diagonal angeordnete Zahlen zu sehen, welche den Mittelwerten der vergangenen Blöcke entsprechen. Zum Zeitpunkt des Bildschirmfotos läuft der 23. Block von insgesamt 50 Blöcken, wie oben rechts in der Abbildung unter dem Punkt „Gruppe“ zu sehen ist.

Headset. Am linken Handgelenk wurde eine fMRT-taugliche Thermode (Medoc Ltd., Israel) mit einer Auflagefläche von 9 cm² platziert. Diese Thermode war mit einem 10 m langen Schlauch mit dem *NeuroSensory Analyzer* verbunden, der sich, außerhalb des MRT-Messraums, im Kontrollraum befand. Am Thermodenschlauch wurde ein spezieller MRT-Filter angebracht, der verhindern soll, dass elektromagnetische Signale in den MRT-Messraum gelangen und so die Bildakquise stören (Medoc Ltd., 2010). In der anderen Hand hielten die Patientinnen eine Notfallklingel. Zur Lärmreduktion wurden die Patientinnen mit einem Gehörschutz versehen.

3.5.2 Parametrische Hitzereizung mit dem *NeuroSensory Analyzer*

Über eine fMRT-taugliche Thermode des *NeuroSensory Analyzer* wurden am linken Handgelenk Hitze- bis Schmerzreize nach einem vorgegebenen Schema appliziert, um zentrale Aktivierungen als Reaktion auf diese Reizung mittels fMRT darzustellen. Dieses Schema war für alle Patientinnen identisch. Verwendet wurde ein *Blockdesign* (siehe Abschnitt 1.6.2), wie es auch bei Wagner et al. (2009) beschrieben wurde. Mit der *Software Covas* (Version 3.19) wurde dafür eine Abfolge von Untersuchungs- und Kontrollbedingungen als Blöcke modelliert. Für die Kontrollbedingung (*off*-Phase) wurde eine Temperatur von 32 °C gewählt. Die drei Untersuchungsbedingungen (*on*-Phasen) mit

Tabelle 3.3 Sequenzparameter für die funktionellen (T_2^*) und für die strukturellen Aufnahmen (T_1)

<i>Wichtung</i>	T_2^*	T_1
Sequenz	GRE-EPI	MP-RAGE
TR (ms)/TE (ms)/FA (°)	2700/60/90	15/5/30
FOV (mm)	220	256
Matrix (Pixel)	64 x 64	256 x 256
Auflösung x-y (mm)	3,44 x 3,44	1 x 1
Orientierung der Schichten	transversal	sagittal
Anzahl der Schichten	24	192
Schichtdicke (mm)	5	1
Bilddatensatz	2x 230 Bilder	1x 192 Bilder

FA, *flip angle*. FOV, *field of view*.

37, 42 beziehungsweise 45 °C wurden jeweils 8-mal als Blöcke von 10 s-Dauer in einer festgelegten Reihenfolge präsentiert. Die Zieltemperatur der Untersuchungsbedingungen wurde mit einem Anstieg von circa 10 °C/s erreicht und sank mit derselben Rate wieder auf 32 °C ab. Zwischen den Blöcken lag ein Intervall von circa 10,5 s.

3.5.3 Funktionelle MRT-Bilder

Alle Messungen wurden am 1,5-Tesla-System *Magnetom Vision plus* (Siemens, Erlangen) am IDIR (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie) des Universitätsklinikums Jena durchgeführt. Es wurden sowohl funktionelle als auch strukturelle MRT-Bilder akquiriert, deren Sequenzparameter in Tabelle 3.3 zusammengefasst sind.

Für die funktionellen Aufnahmen nutzten wir eine GRE-EPI-Sequenz (siehe Abschnitt 1.6.2) mit 230 Bildern (siehe Tabelle 3.3). Während der Messung wurden den Patientinnen Hitzereize über die Thermode am linken Handgelenk appliziert. Die strukturellen Bilder wurden in Anschluss an die beiden fMRT-Durchläufe in einer MP-RAGE-Sequenz (siehe Abschnitt 1.6.2) akquiriert.

3.6 Statistik

3.6.1 Wahl der Stichprobengröße

Experiment 1 Zur Berechnung der Stichprobengröße wurde für das erste Experiment eine *Power*analyse durchgeführt. Wir nutzten diesbezüglich die *Software* G*Power 3 (Faul et al., 2007). In dieser Analyse ergibt sich für die von uns gewählte Stichprobengröße von 32 Patientinnen (16 pro Gruppe) eine *Power* von 90,7 %, bei einem $\alpha = 0,05$ und unter Annahme eines kleinen Effekts ($f = 0,3$). Als statistischer Test wurde, wie im Folgenden angegeben, eine ANOVA (Messwiederholung, Zwischensubjekt-Interaktion) verwendet.

Experiment 2 Wie Desmond und Glover (2002) belegten, werden für einen Gruppenvergleich mittels fMRT mindestens 12 Probanden pro Gruppe benötigt, um eine *Power* von 80 % bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ (unkorr.) zu erreichen. Mit einer Gruppengröße von 14 bzw. 15 Testpersonen lagen wir somit über der geforderten Mindestanzahl.

3.6.2 Auswertung der klinischen und demographischen Daten

Um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu testen, verwendeten wir für die Variablen Alter, BDI-Wert und basale Schmerzschwelle gepaarte t-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Die nominalskalierten Variablen Schulbildung und Händigkeit wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ($p < 0,05$) auf Gruppenunterschiede hin geprüft.

3.6.3 Auswertung der Stimmungsinduktion

Für die Dimensionen Valenz und Erregung führten wir getrennte univariate Varianzanalysen (ANOVA) durch. Da pro Experiment viermal gemessen wurde, nutzten wir eine ANOVA mit Messwiederholung und einem vierstufigen Innersubjektfaktor ZEIT. Zusätzlich modellierten wir den Faktor GRUPPE als Zwischensubjektfaktor mit zwei Stufen – entsprechend der Aufteilung in eine neutrale und traurige Gruppe.

In einem explorativen Ansatz wurden außerdem t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Für die Messzeitpunkte 3 und 4 (Messwerte nach Stimmungsinduktion) wurden einseitige t-Tests mit der gerichteten Alternativhypothese: „Die Stimmung der

traurigen Gruppe ist niedriger als die der neutralen” angewandt, da wir dieses Verhalten aufgrund der Wirksamkeit der Stimmungsinduktion vermuteten. Für die Messzeitpunkte vor Stimmungsinduktion (1 und 2) wurden die t-Tests mit einer zweiseitigen Signifikanz gerechnet ($p < 0,05$).

3.6.4 Auswertung der Schmerzschwellen

Wir verglichen die Schmerzschwellen zu den zwei Messzeitpunkten vor und nach Stimmungsinduktion. Aufgrund der Ergebnisse aus vorhergehenden Studien (Terhaar et al. (2010), Wagner et al. (2009)) vermuteten wir, dass die Schmerzschwellen in der traurigen Gruppe sinken und in der neutralen Gruppe steigen würden. Daher wurden nach Gruppen getrennte gepaarte t-Tests mit einseitiger Signifikanz ($p < 0,05$) gerechnet. Für die traurige Gruppe prüften wir die Alternativhypothese „Die Schmerzschwellen sinken nach trauriger Stimmungsinduktion ab”. Für die neutrale Gruppe wurde die Alternativhypothese „Die Schmerzschwellen steigen nach neutraler Stimmungsinduktion” geprüft ($p < 0,05$).

3.6.5 Auswertung der fMRT- Daten

Zur Beurteilung der fMRT-Bilder nutzten wir die *Software* SPM8 (Wellcome Department Of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>). Gemäß der im Methodenteil besprochenen Vorgehensweise wurden die Bilder zunächst vorverarbeitet, darauf folgte eine Einzelsubjekt-Analyse und abschließend wurde eine Gruppen-Analyse durchgeführt.

Vorverarbeitung

Die fMRT-Bilder wurden zunächst mit dem SPM-Werkzeugs *Artrepair* (Mazaika et al., 2009) auf Artefakte überprüft. Bei 4 Messungen wurden daraufhin mit demselben Werkzeug Artefakt-Korrekturen vorgenommen.

Die ersten drei Bilder wurden, wie üblich, gelöscht, so dass von beiden Durchläufen 227 Bilder ausgewertet wurden. Zur Bewegungskorrektur wurden die Bilder auf den Mittelwert aller Scans angepasst (*register to mean*). Im Anschluss erfolgte eine *B-Spline* - Interpolation. Die Bilder wurden auf das strukturelle T₁-Bild koregistriert und normalisiert. Zur Glättung der Bilder wurde ein Gauss-Filter mit 5 mm Halbwertsbreite verwendet.

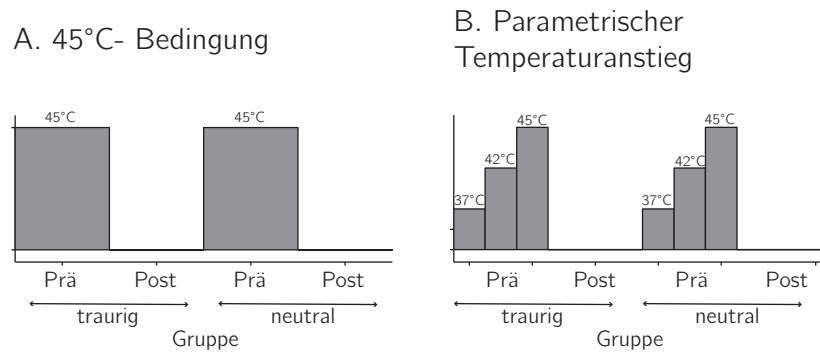


Abbildung 3.5 Zur Prüfung der Hitzereizung wurden, für beide Gruppen zusammen, die Bedingungen des Faktors TEMPERATUR (37 °C, 42 °C, 45 °C) in zwei Modellen (A, B) auf unterschiedliche Weise gewichtet. Im Modell prä_45 (A.) wurde nur der Einfluss der 45 °C-Bedingung vor Stimmungsinduktion (Prä) geprüft. Im Modell prä_linear (B.) wurden die drei Temperaturstufen in linear ansteigender Weise gewichtet, sodass die 45 °C-Bedingung als höchste Temperatur am meisten Gewicht erhielt. Im Modell prä_linear wurde ebenfalls nur der Durchlauf vor Stimmungsinduktion (Prä) ausgewertet.

Einzelsubjekt-Analyse

Mit Hilfe des *GLM* (*General linear model*, siehe Abschnitt 2.7.4) wurden statistische Karten aus den vorverarbeiteten Bildern für sechs t-Kontraste mit $p < 0,01$ (unkorr.) berechnet: Für jede der drei Temperaturen (37, 42, 45 °C) wurden zwei t-Kontraste für die Zeitpunkte vor und nach Stimmungsinduktion erstellt. Als Regressoren wurden, die in der Vorverarbeitung bestimmten, Bewegungsparameter und die *logfiles* der Hitzereizung berücksichtigt. Bei diesen *logfiles* handelt es sich um Textdateien, die von dem *NeuroSensory Analyzer* automatisch für jede Messung erstellt werden und die Information enthalten zu welchem Zeitpunkt welche Temperatur erzielt wurde. Als Basisfunktion wählten wir die kanonische hämodynamische Antwortfunktion HRF (siehe Abschnitt 1.6.1). Vor der Einzelsubjekt-Analyse wurde auf die Bilder ein Hochpassfilter mit einer Sperrdauer (Grenzperiodendauer) von 128 s angewendet. Zur Korrektur serieller Korrelationen wurde das AR (1)-Modell gewählt.

Gruppen-Analyse

Zur Auswertung der funktionellen Bilder führten wir verschiedene ANOVAs mit den Faktoren GRUPPE (neutral, traurig), TEMPERATUR (37 °C, 42 °C, 45 °C) und ZEIT (vor beziehungsweise nach Stimmungsinduktion, prä versus post) durch.

Zunächst erstellten wir zwei t-Kontraste (prä_45 und prä_linear), um die Wirkung der Hitzereizung zu untersuchen (siehe Abbildung 3.5).

3 Material und Methoden

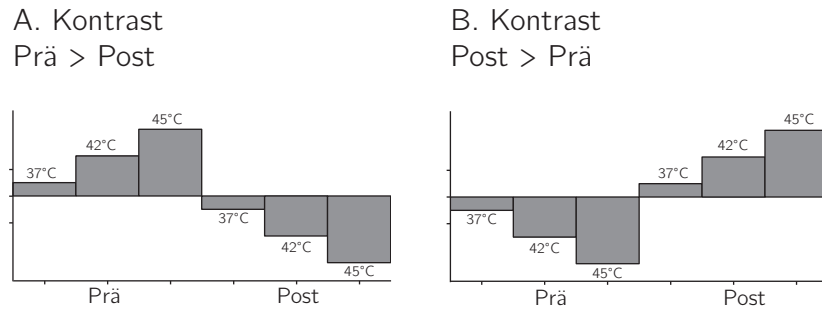


Abbildung 3.6 Zur Untersuchung des Einflusses der Stimmungsinduktion wurden für beide Gruppen jeweils zwei Modelle (A, B) erstellt. Die Faktorstufen 37, 42 und 45 °C wurden hierbei linear modelliert. Im Kontrast prä > post (A.) wurde geprüft, welche Areale bei sich bei steigender Temperatur vor der Stimmungsinduktion (Prä) mehr aktivieren, als nach der Stimmungsinduktion (Post). Im Modell post > prä (B.) gilt das gleiche in umgekehrter Weise.

Im Modell prä_45 wurde der Einfluss der 45 °C-Bedingung, als schmerzhafteste Bedingung des Faktors TEMPERATUR, in einem t-Kontrast überprüft. Berücksichtigt wurden hierbei die *Scans* beider Gruppen des Durchlaufs vor der Stimmungsinduktion (ersten fMRT-Run). Das Signifikanzniveau legten wir auf $p < 0,05$ fest, FWE (*family wise error rate*, siehe Abkürzungsverzeichnis) korrigiert.

Für das zweite Modell (prä_linear) wurden alle drei Faktorstufen 37 °C, 42 °C und 45 °C in eine linearen Wichtung einbezogen. Wie auch bei dem ersten Modell flossen die *Scans* beider Gruppen des Durchlaufs vor Stimmungsinduktion in die Analyse ein. Das Signifikanzniveau legten wir auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) fest.

Den Einfluss der Stimmungsinduktion untersuchten wir separat für beide Gruppen. Die drei Faktorstufen 37 °C, 42 °C und 45 °C wurden wieder linear modelliert (siehe Abbildung 3.6). Es wurden zwei t-Kontraste pro Gruppe erstellt: Zum Einen der Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) und zum anderen der Kontrast „Aktivierung nach Stimmungsinduktion > Aktivierung vor Stimmungsinduktion“ (post > prä).

Allgemein legten wir das Signifikanzniveau auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) fest. Eine Ausnahme bildet die Untersuchung der 45 °C-Bedingung, hier liegt das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$, welches FWE (*familywise error*-)korrigiert wurde. Erläuterungen zur Signifikanztestung und der FWE-Korrektur sind in Abschnitt 1.6.4 im Paragraph „multiple Vergleiche“ zu finden.

Zur Identifizierung der aktivierten anatomischen und funktionellen Strukturen wurde die SPM-*Toolbox Anatomy* (Eickhoff et al., 2005) verwendet. Der Terminologie der *Toolbox*

3 Material und Methoden

folgend sind die die Aktivierungen im inferioren Parietalkortex nach der Einteilung von Caspers et al. (2006) benannt, die cerebellären Aktivierungen nach der Nomenklatur von Larsell und Jansen (1970), in der modifizierten Version von Schmahmann et al. (1999), und die Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex nach Eickhoff et al. (2006). Für die Thalamus-Aktivierung im Kontrast prä > post und die Aktivierung im Gyrus frontalis inferior im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe wurde eine zusätzliche Identifizierung mit dem *Talairach-Client* (Lancaster et al., 2000) durchgeführt. Dafür wurde innerhalb eines Würfels mit 3 mm-Kantenlänge gesucht.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppenunterschiede in der Ausgangslage

Die Gruppen wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Parameter verglichen. Es ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$). Im Einzelnen wurde dies mittels gepaarter t-Tests für das Alter ($p = 0,734$), den BDI-Wert ($p = 0,906$) und die basale Schmerzschwelle ($p = 0,589$) gezeigt. Mittels Chi-Quadrat-Tests konnte dies außerdem für die Schulbildung ($p = 0,135$) und die Händigkeit ($p = 1,0$) gezeigt werden ($p < 0,05$).

Die klinischen und demographischen Charakteristika sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

4.2 Einfluss der Stimmungsinduktion

4.2.1 Experiment 1

Veränderung der Valenz

In der ANOVA zeigt sich weder ein signifikanter Haupteffekt für den Zwischensubjektfaktor GRUPPE noch für den Innersubjektfaktor ZEIT. Auch die Interaktion zwischen den beiden Faktoren GRUPPE und ZEIT wurde nicht signifikant.

In den t-Tests stellt sich jedoch der Einfluss der induzierten Stimmung dar (siehe Tabelle 4.1). Nach Stimmungsinduktion (Messzeitpunkt 3) war die Valenz der Stimmung der traurigen Gruppe signifikant niedriger als die der neutralen ($p < 0,05$, einseitig), wie in der Abbildung 4.1 dargestellt. Dieser Effekt hielt auch nach Abschluss der zweiten Hitzeschmerzschwellenmessung (Messzeitpunkt 4) an ($p < 0,04$, einseitig). Zu den Messzeitpunkten vor Stimmungsinduktion (1 und 2) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Valenz der Stimmung.

Tabelle 4.1 Mittelwerte von Valenz und Erregung im Verlauf des Experiments 1

<i>Messzeitpunkt</i>	<i>Traurig</i>		<i>Neutral</i>		
	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	
1. Valenz	- 0,60	1,9	0,44	1,5	n.s.
2. Valenz (vor SI)	- 0,12	2,0	0,44	1,5	n.s.
3. Valenz (nach SI)	- 0,81	2,3	0,38	1,6	$p < 0,05^1$
4. Valenz	- 0,69	2,1	0,5	1,5	$p < 0,05^1$
1. Erregung	5,81	1,3	4,81	2,2	n.s.
2. Erregung (vor SI)	6,31	1,5	4,56	2,1	$p < 0,05$
3. Erregung (nach SI)	6,31	2,3	4,94	2,3	n.s.
4. Erregung	5,78	2,3	4,94	2,1	n.s.

SD, Standardabweichung; SI, Stimmungsinduktion; n.s., nicht signifikant; ¹einseitige Signifikanz

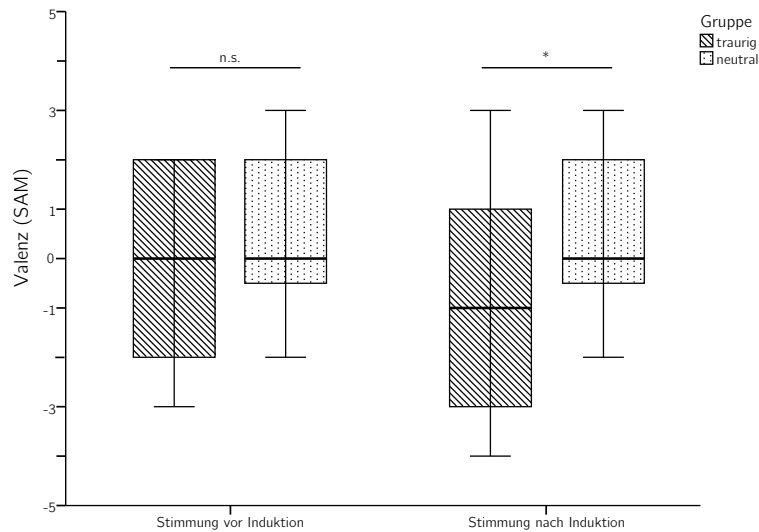


Abbildung 4.1 Experiment 1: Veränderung der Valenz im Vergleich der Mittelwerte \pm Standardfehler vor und nach Stimmungsinduktion. Nach Stimmungsinduktion ist die Valenz der traurigen Gruppe signifikant niedriger als die der neutralen ($p < 0,05$, einseitig). Vor der Stimmungsinduktion unterscheiden sich die Gruppen in der Valenz nicht signifikant voneinander ($p = 0,4$). Die Werte wurden durch das SAM (*self assessment manikin*) ermittelt.

Tabelle 4.2 Mittelwerte von Valenz und Erregung der Stimmung im Verlauf des Experiment 2

<i>Messzeitpunkt</i>	<i>Traurig</i>		<i>Neutral</i>		
	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	
1. Valenz	0,00	2,1	- 0,13	1,5	n.s.
2. Valenz (vor SI)	- 0,43	2,3	0,00	1,3	n.s.
3. Valenz (nach SI)	- 1,27	2,2	- 0,07	1,5	$p < 0,05^1$
4. Valenz	- 1,00	2,4	- 0,13	1,6	n.s.
1. Erregung	5,27	1,8	5,07	2,0	n.s.
2. Erregung (vor SI)	5,40	1,7	4,07	1,9	$p < 0,05$
3. Erregung (nach SI)	6,20	2,1	4,37	1,9	$p < 0,05$
4. Erregung	5,53	2,1	4,33	1,9	n.s.

SD, Standardabweichung; SI, Stimmungsinduktion; n.s., nicht signifikant; ¹einseitige Signifikanz

Veränderung der Erregung

Im Ergebnis der ANOVA mit Messwiederholung zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor ZEIT und den Zwischensubjektfaktor GRUPPE. Die Interaktion zwischen beiden Faktoren wurde ebenso nicht signifikant. Im t-Test für unabhängige Stichproben ergab sich zum Messzeitpunkt 2 (vor Stimmungsinduktion) ein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,013$, siehe Tabelle 4.1). Für alle übrigen Messzeitpunkte zeigten sich in den t-Tests keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.2 Experiment 2

Veränderung der Valenz

Aus der ANOVA ergeben sich weder ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor ZEIT und den Zwischensubjektfaktor GRUPPE, noch eine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren.

Der Einfluss der Stimmung zeigt sich jedoch in der Auswertung der t-Tests (siehe Tabelle 4.2). Nach der Stimmungsinduktion (Messzeitpunkt 3) ist die Valenz der Stimmung der traurigen Gruppe signifikant erniedrigt ($p < 0,05$, einseitig), wie in der Abbildung 4.2 dargestellt. Zu keinem anderen Messzeitpunkt ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede.

4 Ergebnisse

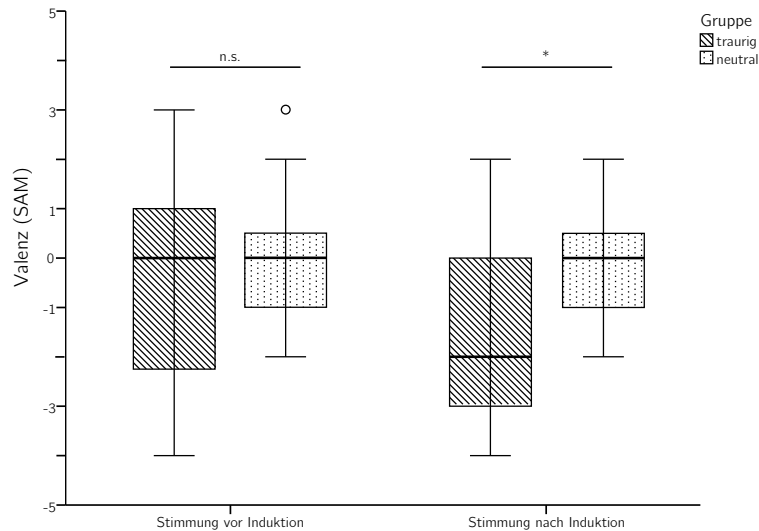


Abbildung 4.2 Experiment 2: Veränderung der Valenz der Stimmung im Vergleich der Mittelwerte \pm Standardfehler vor und nach Stimmungsinduktion. Die Valenz vor Stimmungsinduktion war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Nach Stimmungsinduktion ist die Valenz der Stimmung der traurigen Gruppe signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). Die Werte wurden durch das SAM (*self assessment manikin*) ermittelt.

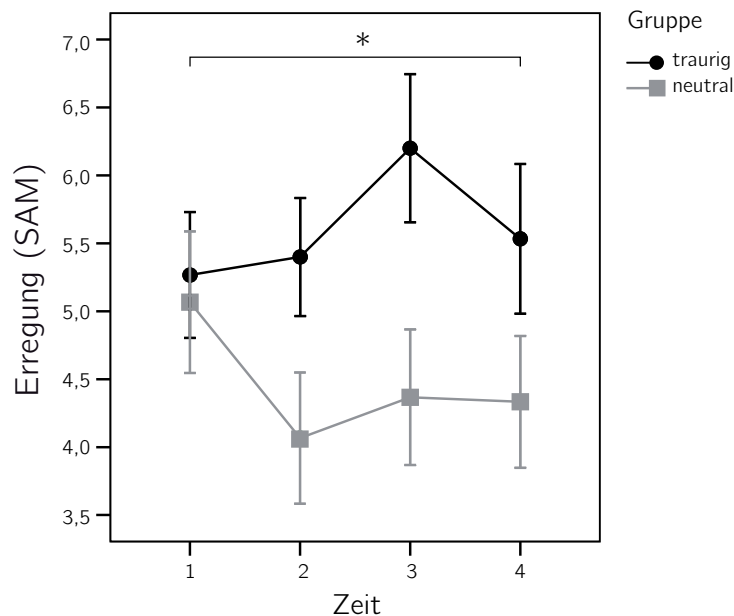


Abbildung 4.3 Veränderung der Erregung der Stimmung im Verlauf des zweiten Experiments. Für die traurige Gruppe zeigt sich eine Steigerung der Erregung (obere Linie), in der neutralen Gruppe sinkt die Erregung im Verlauf (untere Linie). Daraus ergibt sich eine signifikante Interaktion ZEIT \times GRUPPE [$F(3,84) = 2.8$, $p < 0.05$]. Vor Stimmungsinduktion (Zeitpunkt 2) und nach Stimmungsinduktion (Zeitpunkt 3) ergibt sich zwischen den Gruppen ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Es sind Mittelwert \pm Standardfehler dargestellt.

Veränderung der Erregung

Aus der ANOVA ergibt sich kein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor ZEIT und den Zwischensubjektfaktor GRUPPE. Die Interaktion ZEIT x GRUPPE ist signifikant [$F(3,84) = 2.8$, $p < 0,05$] und in der Abbildung 4.3 graphisch dargestellt.

In den durchgeführten t-Tests unterschieden sich die Gruppen zum Messzeitpunkt 1 und 4 nicht signifikant voneinander. Vor und nach der Stimmungsinduktion (Messzeitpunkt 2 und 3) weist die traurige Gruppe jedoch signifikant höhere Werte der Erregung ($p < 0,05$) auf als die neutrale Gruppe (siehe Tabelle 4.2)

4.3 Veränderung der peripheren Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion (Experiment 1)

Für die traurige Gruppe wurde mittels eines gepaarten t-Tests die Alternativhypothese „Die Schmerzschwellen sinken nach der trauriger Stimmungsinduktion ab“ getestet. Im Ergebnis zeigte sich ein um $0,88\text{ °C}$ gesunkener Mittelwert der Schmerzschwelle nach Stimmungsinduktion. Es resultiert ein einseitiger p-Wert von $0,097$, der lediglich einen Trend belegt.

Für die neutrale Gruppe testeten wir mittels eines gepaarten t-Tests die Alternativhypothese „Die Schmerzschwellen steigen nach neutraler Stimmungsinduktion“. Im Resultat zeigt sich ein Anstieg des Mittelwerts der Schmerzschwelle nach Stimmungsinduktion um $0,263\text{ °C}$, wobei das 95 % Konfidenzintervall zwischen $-0,656$ und $0,131$ liegt. Dieser Anstieg ist nur als Trend ($p = 0,087$, einseitig) zu werten. Die Veränderung der Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion sind in der Abbildung 4.4 graphisch dargestellt.

In der Ausgangslage (vor Stimmungsinduktion) unterschieden sich die Werte der Hitzeschmerzschwellen zwischen den Gruppen erwartungsgemäß nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4.1) bei $p = 0,589$.

4 Ergebnisse

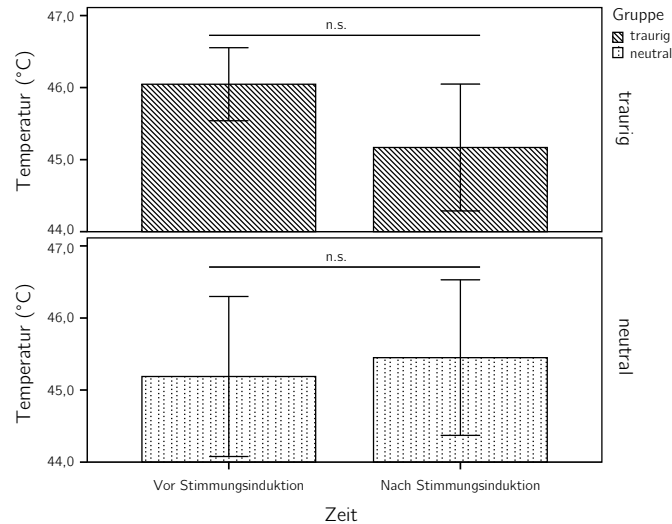


Abbildung 4.4 Mittelwerte der Schmerzschwellen \pm Standardfehler vor und nach Stimmungsinduktion. Für die traurige Gruppe (obere Zeile) zeigt sich als Trend ein Absinken der Schmerzschwellen bei $p = 0,097$ (einseitig). In der neutralen Gruppe (untere Zeile) zeigt sich ebenfalls als Trend ($p = 0,087$, einseitig) ein leichter Anstieg der Schmerzschwellen.

4.4 Einfluss auf die zentrale Schmerzverarbeitung (Experiment 2)

4.4.1 Hirnaktivierung vor Stimmungsinduktion

Mit den t-Kontrast prä_45 und prä_linear einer ANOVA soll die Wirkung der Hitze-reizung überprüft werden. Wir nahmen an, dass die Patientinnen die Hitzereizung am linken Handgelenk als schmerzhaft empfinden würden, so dass sich in beiden Kontrasten mit Schmerz assoziierte Hirnareale aktivieren würden. Es wurden die Bilder des fMRT-Durchgangs vor Stimmungsinduktion (prä) und beide Gruppen zusammen ausgewertet.

Auswertung des Kontrast prä_45

Da im Kontrast prä_45 nur die 45 °C-Bedingung, als höchste Stufe des Faktors TEMPERATUR (37, 42 und 45 °C), einbezogen wurde, erwarteten wir eine robuste Aktivierung der mit Schmerz assoziierten Hirnstrukturen.

Es zeigten sich überwiegend kontralaterale Aktivierungen bei einem p-Wert von 0,05 (FWE korrigiert). Es sind nur Aktivierungen aufgeführt, die eine Größe (k) von über 15 zusammenhängenden Voxeln überschreiten ($k > 15$). Diese sind in der Tabelle 4.3

4 Ergebnisse

Tabelle 4.3 Aktivierungen in der 45 °C-Bedingung vor Stimmungsinduktion (prä_45)
p < 0,05 FWE korr.

k	Aktiviertes Areal		Koordinaten	T_{max}
			MNI (x,y,z)	
1. 239	L. Cerebellum, Hemisphäre	VIIb	-28, -70, -44	6,28
		VIIa Crus II	-22, -80, -34	5,36
		VIIa Crus I	-24, -76, -28	5,32
2. 168	R. Inferiörer Parietalkortex	PFt – BA 40	54, -32, 42	6,37
3. 126	R. Gyrus frontalis inferior, p. orbitalis	-	48, 22, -4	5,74
4. 118	R. Insula	-	42, 6, 10	5,49
5. 41	R. Sekundärer somatosensorischer Kortex	OP4	52, -18, 20	5,18
		OP1	54, -26, 20	5,10
6. 33	R. Cerebellum	-	26, -64, -34	5,4
7. 29	R. Orbitofrontaler Kortex	Mittlerer Gyrus orbitalis	42, 46, -2	5,55
		Mittlerer Gyrus orbitalis	42, 46, 2	5,53

Die *Cluster* sind nach Größe (k – Anzahl zusammenhängender Voxel) geordnet. k > 15; T = 4,83; Freiheitsgrade = 54. FWE korr. – *Familywise error* korrigiert, p. – pars, BA – Brodmann-Areal, R. – Rechts, L. – Links, MNI – Montreal Neurological Institute

zusammengefasst.

Große *Cluster* befanden sich im Cerebellum (siehe Abbildung 4.5), im inferioren Parietalkortex, im inferioren Parietalkortex (siehe Abbildung 4.7) und in der vorderen Insula (siehe Abbildung 4.6). Kleinere *Cluster* konnten im sekundären somatosensorischen Kortex (siehe Abbildung 4.7), nochmals im Cerebellum sowie im orbitofrontalen Kortex festgestellt werden. Die cerebellären Aktivierungen waren bilateral verteilt (siehe Abbildung 4.5), wobei sich die größere Aktivierung in der linken Hemisphäre, Lobulus VIIb beziehungsweise VIIa, Crus I/II (Nomenklatur nach Larsell und Jansen (1970)) befand. Das kleinere *Cluster* im rechten Cerebellum konnte keinem Läppchen zugeordnet werden. Im inferioren Parietalkortex findet sich eine rechtsseitige Aktivierung, die nach der cytoarchitektonischen Einteilung von Caspers et al. (2006) im PFt liegt oder auch dem Brodmann-Areal 40 zugeordnet werden kann. Die rechtsseitigen Aktivierungen des sekundären somatosensorischen Kortex (siehe Abbildung 4.7) befinden sich nach der cytoarchitektonischen Einteilung durch Eickhoff et al. (2006) im Areal OP4 und OP1.

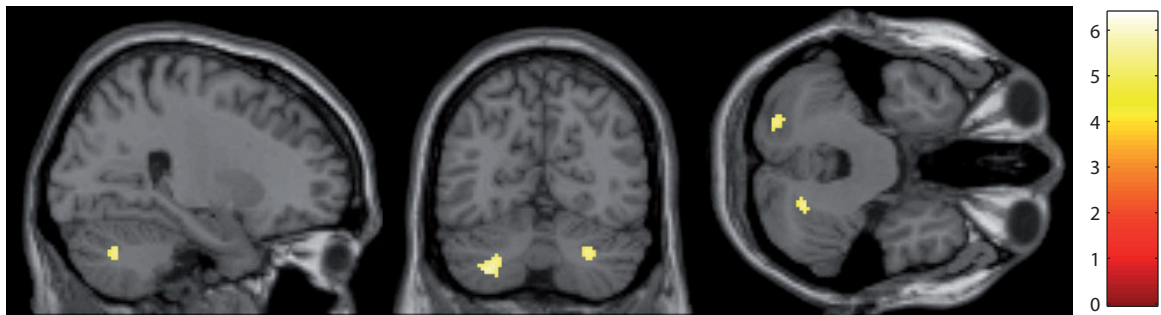


Abbildung 4.5 Cerebelläre Aktivierungen (beidseits) im Kontrast prä_45; $p < 0,05$, FWE kor.; $k > 15$ Voxel, FWE kor., *Familywise error* korrigiert

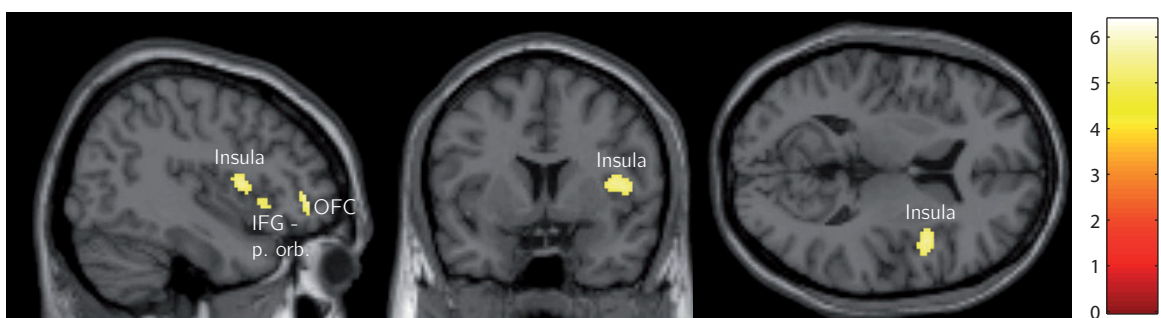


Abbildung 4.6 Rechte Insula im Kontrast prä_45. Im sagittalen Anschnitt sind außerdem rechtsseitige Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis (IFG, p. orb.) und im orbitofrontalen Kortex (OFC) dargestellt. $p < 0,05$, FWE kor.; $k > 15$ Voxel, FWE kor., *Familywise error* korrigiert



Abbildung 4.7 Rechter sekundärer somatosensorischer Kortex (SII) im Kontrast prä_45. Im sagittalen Anschnitt sind außerdem Cluster im inferioren Parietalkortex, Brodmann-Areal 40 (IPC, BA 40) und im Gyrus frontalis inferior pars orbitalis (IFG, p. orb) dargestellt. $p < 0,05$ FWE kor.; $k > 15$ Voxel; FWE kor., *Familywise error* korrigiert

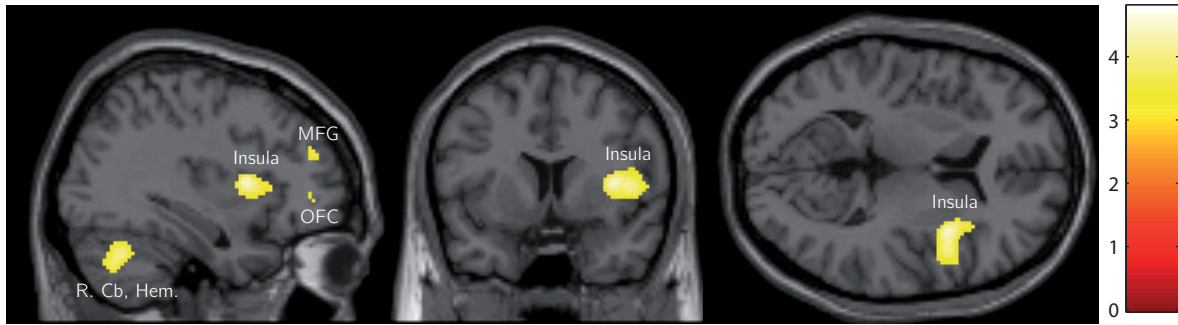


Abbildung 4.8 Rechte Insula als größtes *Cluster* im Kontrast prä_linear, welches sich bis in den Präfrontalkortex ausdehnt. Im sagittalen Anschnitt sind die Aktivierung der rechten cerebellären Hemisphäre (R. Cb., Hem.) und kleinere *Cluster* im Gyrus frontalis medius (MFG) und im orbitofrontalen Kortex (OFC) dargestellt. $p < 0,001$ unkor.; $k > 15$ Voxel

Auswertung des Kontrast prä_linear

Im Kontrast prä_linear wurden alle drei Stufen des Faktors TEMPERATUR (37, 42 und 45 °C) linear ansteigend modelliert. Wir erwarteten Aktivierungen von Hirnarealen, die regelmäßig bei schmerzhafter Stimulation und insbesondere bei Temperaturanstieg aktiviert werden.

Das Signifikanzniveau wurde für diesen Kontrast auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) festgelegt. Es sind nur Aktivierungen aufgeführt, die eine Größe (k) von über 15 zusammenhängenden Voxeln überschreiten ($k > 15$). Diese sind in der Tabelle 4.4 zusammengefasst.

Das vorwiegend kontralaterale Verteilungsmuster beinhaltet große Aktivierungen in der rechten vorderen Insula (siehe Abbildung 4.8) und in beiden Hemisphären des Cerebellums (siehe Abbildung 4.9). Das insuläre *Cluster* bezieht mit seinen lokalen Maxima den rechten Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis des Präfrontalkortex und das rechte Brodmann-Areal 44 ein. Der cytoarchitektonischen Einteilung von Larsell und Jansen (1970) befanden sich die cerebellären Aktivierungen der rechten Hemisphäre im Lobulus VIIa und bilateral in den Crura I der Lobuli VIIa.

Ein weiteres großes *Cluster* befindet sich rechten inferioren Parietalkortex, im Areal PF nach Caspers et al. (2006) (siehe Abbildung 4.10). Kleinere Aktivierungen sind im rechten mittleren Gyrus orbitalis des orbitofrontalen Kortex und im rechten Gyrus frontalis medius (siehe Abbildung 4.11) festzustellen. Ein weiteres *Cluster* des inferioren Parietalkortex befindet sich ipsilateral in den Arealen PF und PGa (nach Caspers et al. 2006), beziehungsweise in den Brodmann-Arealen 40/39 und ist wesentlich kleiner als das entsprechende *Cluster* auf der kontralateralen Seite.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.4 Aktivierungen im Kontrast mit linearem Anstieg der Temperaturstufen 37, 42 und 45 °C vor Stimmungsinduktion (prä_linear); $p < 0,001$ uncorr.)

	k	Aktiviertes Areal		Koordinaten MNI (x,y,z)	T_{max}
1.	777	R. Insula/Präfrontalkortex	Insula	36, 8, 8	4,43
			Gyr. front. inf., p. orbitalis	48, 22, -2	4,39
			Insula – BA 44	46, 8, 6	4,09
2.	754	L. Cerebellum, Hemisphäre	VIIIa	-28, -66, -42	4,79
			-	-24, -66, -40	4,78
			VIIa Crus I	-26, -74, -28	4,39
			VIIa Crus I	-8, -82, -26	3,92
3.	470	R. Cerebellum, Hemisphäre	-	28, -68, -40	4,55
			VIIa Crus I	22, -72, -28	3,27
4.	300	R. Inferiorer Parietalkortex	PF – BA 40	58, -40, 44	4,51
			PF – BA 40	60, -36, 42	4,48
5.	69	R. Orbitofrontaler Kortex	Mittlerer Gyrus orbitalis	42, 46, -2	4,29
			Mittlerer Gyrus orbitalis	44, 46, -6	4,29
			Mittlerer Gyrus orbitalis	40, 44, 2	4,03
6.	54	R. Präfrontalkortex	Gyrus frontalis medius	40, 44, 26	4,52
7.	40	L. Inferiorer Parietalkortex	PF – BA 40	-58, -54, 30	3,48
			PF – BA 40	-50, -52, 32	3,34
			PGa – BA 39	-54, -56, 36	3,32

Die *Cluster* sind nach Größe (k – Anzahl zusammenhängender Voxel) geordnet; ; $k > 15$; $T = 3,14$; Freiheitsgrade = 162. uncorr. – unkorrigiert, Gyr. front. inf., p. orbitalis – Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis, BA – Brodmann-Areal, R. – Rechts, L. – Links, MNI – Montreal Neurological Institute

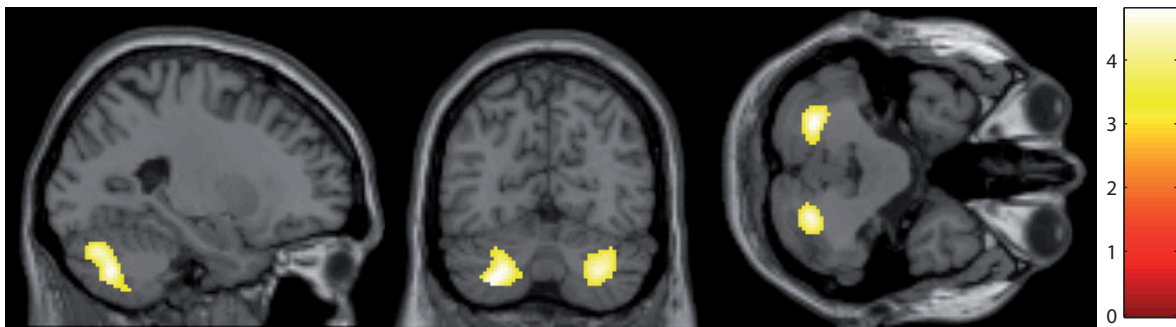


Abbildung 4.9 Große bilaterale Aktivierungen der cerebellären Hemisphären im Kontrast prä_linear. $p < 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel

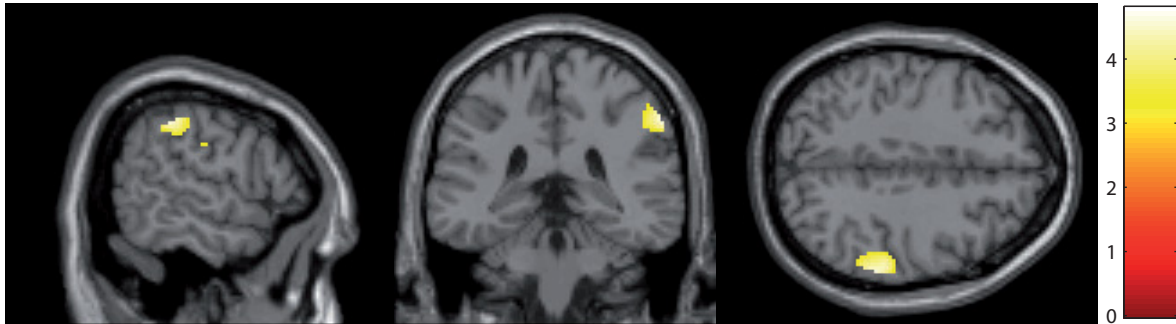


Abbildung 4.10 Darstellung des rechtsseitigen *Clusters* im inferioren Parietalkortex im Kontrast prä_linear. $p < 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel

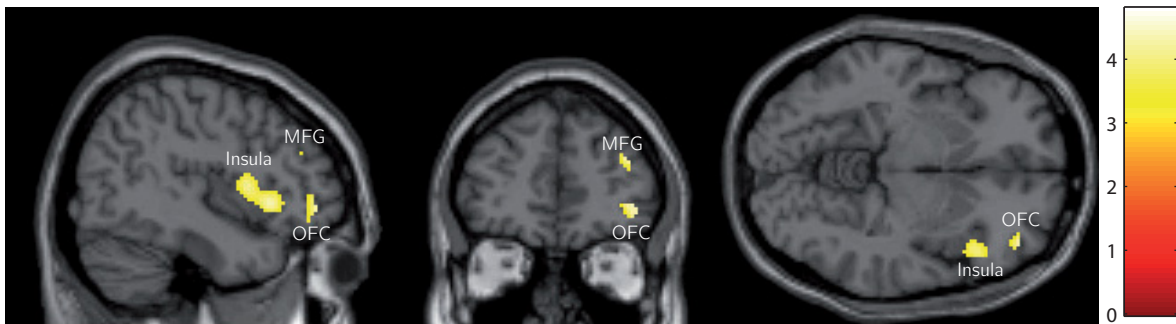


Abbildung 4.11 Darstellung der Aktivierung im orbitofrontalen Kortex (OFC) im Kontrast prä_linear. Des weiteren sind Aktivierungen der rechten Insula und des rechten Gyrus frontalis medius (MFG) angeschnitten. $p < 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel

4.4.2 Vergleich der Hirnaktivierungen vor und nach Stimmungsinduktion

Den Einfluss der Stimmungsinduktion untersuchten wir in zwei t-Kontrasten (prä > post und post > prä) einer ANOVA separat für beide Gruppen (traurig und neutral). Im wichtigeren Kontrast post > prä wurde untersucht, welche Areale nach der Stimmungsinduktion stärker aktiviert waren als vor der Stimmungsinduktion. Der Kontrast prä > post gestaltet sich dementsprechend genau umgekehrt („Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“).

Für alle anderen Kontraste (prä > post der traurigen Gruppe; prä > post, post > prä der neutralen Gruppe) nahmen wir an, keine signifikanten BOLD-Antworten zu erhalten.

Ergebnisse der traurigen Gruppe

Kontrast post > prä

Für den Kontrast „Aktivierung nach Stimmungsinduktion > Aktivierung vor Stimmungsinduktion“ (post > prä) nahmen wir für die traurige Gruppe an, dass sich der Einfluss der induzierten traurigen Stimmung auf die zentrale Schmerzverarbeitung zeigen würde. Wir vermuteten daher zentrale Korrelate eines gesteigerten Schmerzempfindens, sowie der Emotionsverarbeitung zu finden.

Im Ergebnis erhielten wir ein bilaterales Verteilungsmuster bei $p = 0,001$ (unkorrigiert). Die Aktivierungen ab einer Größe (k) von über 15 zusammenhängenden Voxeln sind in der Tabelle 4.5 zusammengefasst.

Die insgesamt kleinen *Cluster* befanden sich linksseitig im Cuneus (siehe Abbildung 4.12), im Culmen des Cerebellums (siehe Abbildung 4.14) und im Gyrus frontalis inferior (siehe Abbildung 4.15). Rechtsseitig befand sich nur eine Aktivierung der cerebellären Hemisphäre, die im Lobulus VI nach Larsell und Jansen (1970) liegt (siehe Abbildung 4.13).

4 Ergebnisse

Tabelle 4.5 Aktivierungsmuster im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe ($p < 0,001$ unkor.)

	k	Aktiviertes Areal		Koordinaten MNI (x,y,z)	T_{max}
1.	34	L. Cuneus, Gyrus calcarinus	BA 17	-4, -62, 8	3,72
2.	34	R. Cerebellum, Hemisphäre	VI	30, -50, -26	3,82
3.	33	L. Cerebellum, Culmen	V	-18, -42, -16	3,64
4.	19	L. Gyrus frontalis inferior	BA 47	-40, 20, -16	3,40

Die *Cluster* sind nach Größe (k – Anzahl zusammenhängender Voxel) geordnet; $k > 15$ Voxel; $T = 3.2$; Freiheitsgrade = 84. unkor. – unkorrigiert, R. – Rechts, L. – Links, MNI – Montreal Neurological Institute, BA – Brodmann-Areal

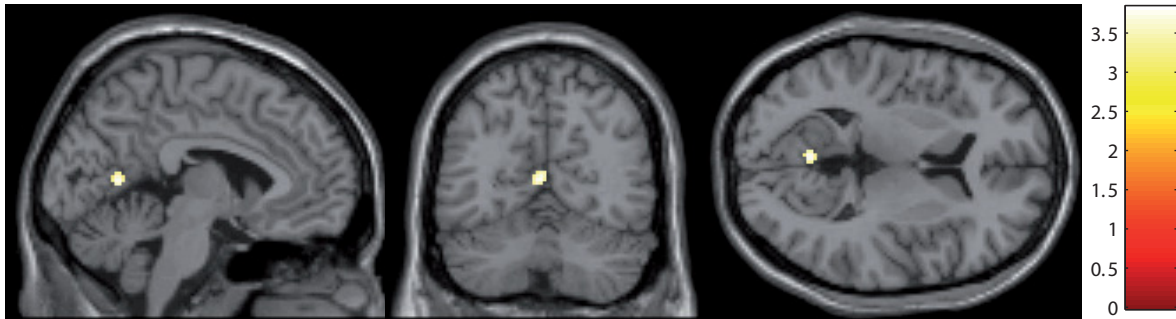


Abbildung 4.12 Linksseitige Aktivierung des Cuneus im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe. $p < 0,001$ unkor.; $k > 15$ Voxel

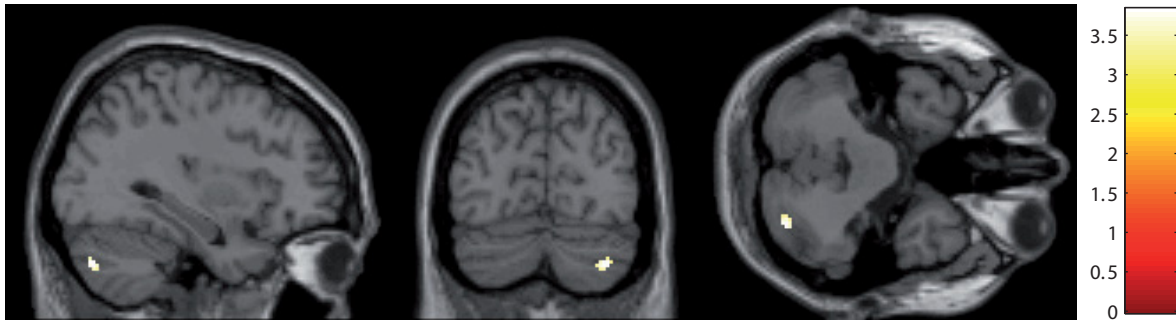


Abbildung 4.13 Aktivierung der rechten cerebellären Hemisphäre im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe. $p < 0,001$ unkor.; $k > 15$ Voxel

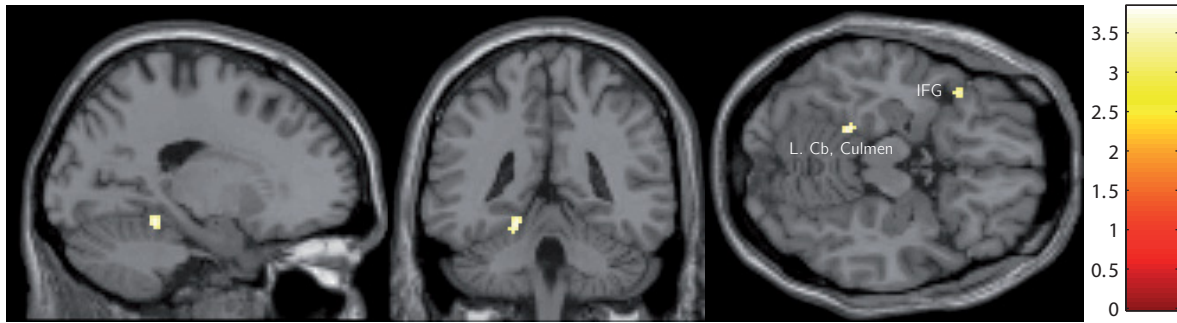


Abbildung 4.14 Linksseitige Aktivierung im Culmen des Cerebellums im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe. Teile dieses *Clusters* befinden sich im Gyrus fusiformis. In der Transversalebene ist außerdem die Aktivierung des Gyrus frontalis inferior (IFG) dargestellt. $p < 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel



Abbildung 4.15 Linksseitige Aktivierung im Gyrus frontalis inferior (IFG) im Kontrast post > prä der traurigen Gruppe. Teile dieses *Clusters* können auch dem linken Temporal-Pol zugeordnet werden. Im transversalen Anschnitt ist außerdem die linksseitige Aktivierung im Culmen des Cerebellums (L. Cb., Culmen) dargestellt. $p < 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel

Kontrast Prä > Post

Für den Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) der traurigen Gruppe vermuteten wir keine signifikanten BOLD-Antworten zu finden.

Es wurde ein kleines, bilaterales *Cluster* signifikant ($p = 0,001$ uncorr.; $k > 15$ Voxel). Dieses ist in der Tabelle 4.6 zusammengefasst und in der Abbildung 4.16 dargestellt. Der Großteil (90,48 %) dieser Aktivierung konnte keiner grauen Substanz zugeordnet werden.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.6 Im Kontrast prä > post der traurigen Gruppe wird ein bilaterales thalamisches Areal signifikant ($p < 0,001$ unkorrr.).

k	Aktiviertes Areal	L/R	Koordinaten MNI (x,y,z)	T_{max}
21	Außerhalb/Thalamus	-/R	2, -6, 10	3,31

$k > 15$ Voxel; $T = 3.2$; Freiheitsgrade = 84. k – Anzahl zusammenhängender Voxel, unkorrr. – unkorrigiert, R. – Rechts, L. – Links, MNI – Montreal Neurological Institute, Ncl. – Nucleus

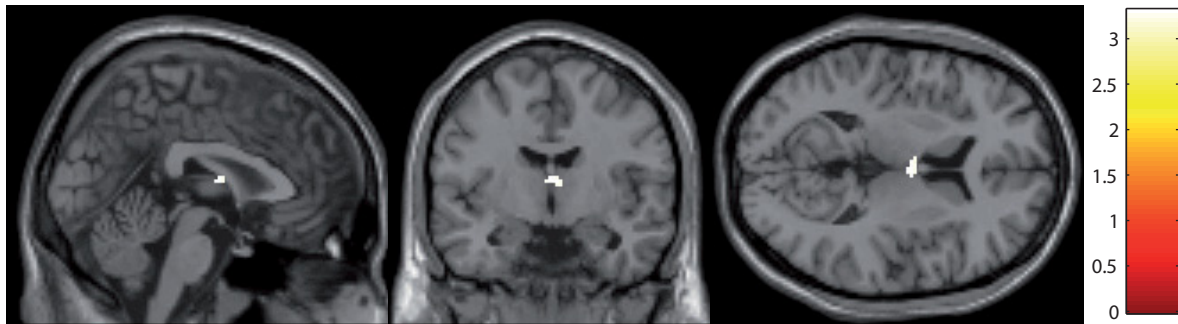


Abbildung 4.16 Bilaterale Aktivierung im Kontrast prä > post der traurigen Gruppe. Diese liegt zu einem Großteil außerhalb der grauen Substanz und zu einem kleineren Teil im rechten Thalamus. $p < 0,001$ unkorrr.; $k > 15$ Voxel

Ergebnisse der neutralen Gruppe

Hinsichtlich der Ergebnisse der neutralen Gruppe vermuteten wir keine signifikanten BOLD-Antworten für den Kontrast prä > post und post > prä.

Kontrast post > prä

Im Kontrast „Aktivierung nach Stimmungsinduktion > Aktivierung vor Stimmungsinduktion“ (post > prä) wurden bei $p = 0,001$ (unkorrigiert) keine Aktivierungen signifikant.

Kontrast prä > post

Im Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) der neutralen Gruppe wurde ein kleines *Cluster* in der rechten cerebellären Hemisphäre, Crus I des Lobulus VIIa (nach Larsell und Jansen 1970), signifikant ($p = 0,001$ unkorrigiert; $k > 15$). Dieses ist in der Tabelle 4.7 zusammengefasst und in der Abbildung 4.17 graphisch dargestellt.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.7 Cerebelläre Aktivierung im Kontrast prä > post der neutralen Gruppe (p < 0,001 uncorr.)

k	Aktiviertes Areal	Koordinaten MNI (x,y,z)	T_{max}
29	R. Cerebellum, Hemisphäre	VIIa Crus I	34, -76, -40

k > 15 Voxel; T = 3.2; Freiheitsgrade = 78. k – Anzahl zusammenhängender Voxel, uncorr. – unkorrigiert, R. – Rechts, L. – Links, MNI – Montreal Neurological Institute

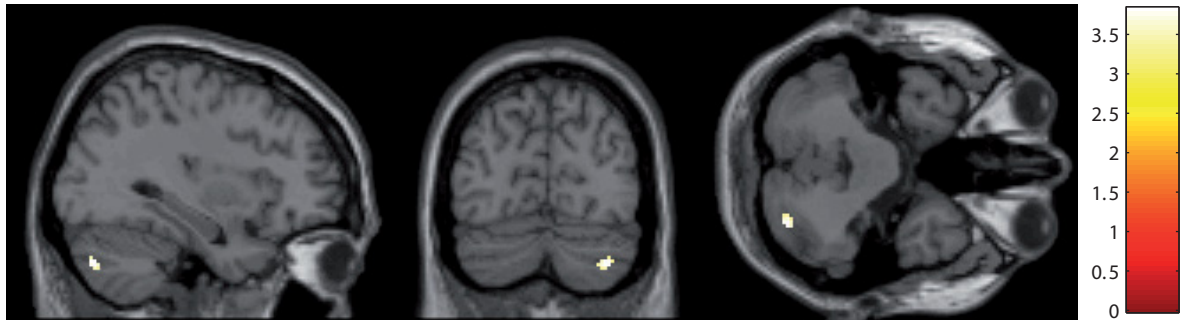


Abbildung 4.17 Cerebelläre Aktivierung im Kontrast prä > post der neutralen Gruppe. p < 0,001 uncorr.; k > 15 Voxel

5 Diskussion

Der Gliederung des Ergebnisteils entsprechend wird zunächst die Wirksamkeit der Stimmungsinduktion, die in beiden Experimenten zur Anwendung kam, betrachtet. Im Anschluss werden die Resultate des ersten Experiments, das heißt die Veränderung der subjektiven Hitzeschmerzschwellen in Reaktion auf die Stimmungsinduktion, diskutiert. Danach folgt die Diskussion des Experiments 2. Darin wird zunächst die Wirksamkeit der Hitzeschmerzreizung anhand der Ergebnisse zweier Kontraste (prä_45 und prä_linear) diskutiert. Inwiefern die Stimmungsinduktion die zentrale Schmerzverarbeitung veränderte wurde für die neutrale und traurige Gruppe jeweils in zwei Kontrasten (post > prä und prä > post) untersucht. Diese sollen im letzten Abschnitt der Diskussion dargestellt werden.

5.1 Gruppenunterschiede in der Ausgangslage

Es konnte bestätigt werden, dass sich die neutrale und traurige Gruppe hinsichtlich des Alters, des BDI-Werts, der Schulbildung und der Händigkeit nicht signifikant voneinander unterscheiden. Dies ist die Voraussetzung um spätere Gruppenunterschiede in den Ergebnissen der Experimente interpretieren zu können. Besonders wichtig war, dass die basalen Schmerzschwellen (vor Stimmungsinduktion) keinen signifikanten Gruppenunterschied aufweisen würden. Dies konnte ebenfalls gezeigt werden.

5.2 Wirksamkeit der Stimmungsinduktion

Es wurde angenommen, dass sich die erfolgreiche Induktion einer traurigen Stimmung mittels der modifizierten *Velten Mood Induction Procedure* (Velten Jr., 1968) in einem Absinken der Valenz der Stimmung äußern würde. Diese Annahme bestätigte sich für die traurige Stimmungsinduktion beider Experimente bei einem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

In der traurigen Gruppe lag die Valenz nach Stimmungsinduktion dementsprechend signifikant unter der Valenz der neutralen Gruppe, während vor Stimmungsinduktion erwartungsgemäß keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden wurden. Hinsichtlich der Erregung wirkte sich die traurige Stimmungsinduktion in den beiden Experimenten verschieden aus. Im Verlauf des zweiten Experiments, also der fMRT-Messung, steigerte sich die Erregung in der traurigen Gruppe im Vergleich zur neutralen. Dies führte zu einer signifikanten Interaktion GRUPPE x ZEIT. Dass depressive Patienten, im Gegensatz zu Gesunden, auf die Induktion einer traurigen Stimmung mit erhöhter Erregung reagieren, ist konsistent mit den Befunden einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe (Terhaar et al., 2010). Möglicherweise können sich Depressive mehr mit den für die traurige Stimmungsinduktion verwendeten Aussagen, wie „Ich bin ein Versager“, identifizieren. Durch das Widerspiegeln eigener kognitiver Muster könnte auf diese Weise bei den depressiven Patientinnen eine Steigerung der inneren Unruhe bewirkt werden.

Jedoch konnte eine derartige Entwicklung während der Stimmungsinduktion des ersten Experiments nicht festgestellt werden. Der Kontext des zweiten Experiments ist der Entwicklung einer stärkeren Erregung möglicherweise zuträglich gewesen – bedingt durch die Enge und die Geräuschkulisse des MRT sowie der insgesamt längeren Messung.

5.3 Veränderung der subjektiven Hitzeschmerzschwellen (Experiment 1)

Eine vorübergehend bedrückte Stimmungslage erhöht die Schmerzsensibilität. Dies ist für gesunde Versuchspersonen vielfach belegt (Wagner et al. 2009, Rainville et al. 2005, Villemure und Bushnell 2002, Meagher et al. 2001). Dieser Effekt stellte sich bei depressiven Patientinnen in einer Studie von Terhaar et al. (2010) ebenso ein. Dementsprechend erwarteten wir nach trauriger Stimmungsinduktion ein Absinken der Hitzeschmerzschwellen, als Ausdruck einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit.

Zwar sanken die Hitzeschmerzschwellen der traurigen Gruppe nach Stimmungsinduktion, diese Veränderung wurde jedoch nicht signifikant, sondern stellt lediglich einen Trend dar. Folglich konnten wir unsere Annahme nicht bestätigen.

Die Veränderungen der Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion, verhielten sich analog zu den Befunden von Terhaar et al. (2010) und Wagner et al. (2009). In beiden Arbeiten waren die Schmerzschwellen in der neutralen signifikant angestiegen, während sie in der traurigen signifikant absanken. Dass in unserer Studie weder das Absinken

noch der Anstieg der Schmerzschwellen das Signifikanzniveau erreichte, kann mit der im Vergleich geringeren Stichprobengröße unserer Studie zusammenhängen. Die basalen Schmerzschwellen unterschieden sich in unserer Studie zwar nicht signifikant zwischen den Gruppen, geringe Gruppenunterschiede waren jedoch nicht auszuschließen. In der Studie von Terhaar et al. (2010) wirkte sich in dieser Hinsicht sicherlich vorteilhaft aus, dass die Individuen der neutralen und traurigen Gruppe identisch waren, die Versuchspersonen also zweimal an der Hitzeschmerzschwellenbestimmung (einmal unter neutraler, einmal unter trauriger Stimmungsinduktion) teilnahmen. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass der Effekt der Verschiebung der Schmerzschwellen bei Depressiven weniger ausgeprägt ist, als bei Gesunden. So veränderten sich in der Studie von Terhaar et al. (2010) die Schmerzschwellen Depressiver und Gesunder in Reaktion auf die Stimmungsinduktion zwar gleichsinnig, jedoch traten die Unterschiede dieser Veränderung in der gesunden Gruppe deutlicher hervor. Ein Grund für diesen im Vergleich geringeren Effekt (und für die nicht-signifikante Verschiebung in unserer Studie) könnte an der steigenden Unruhe, mit der die depressiven Patientinnen auf die traurige Stimmungsinduktion reagierten, liegen. Dass Schmerzschwellen und Erregung (Unruhe) positiv korrelieren ließ sich am Beispiel von Patienten mit Borderline-Störung zeigen (Ludäscher et al., 2007). Eine gesteigerte Erregung könnte demzufolge den schmerzsensibilisierende Effekt der traurigen Stimmung abgeschwächt haben. Sicherlich wäre es aus diesem Grund für unsere Studie interessant gewesen, autonome Parameter wie die Herzfrequenz, den systolischen Blutdrucks und die Hautdurchlässigkeit zu bestimmen, um das vermutlich erhöhte Stresslevel nach negativer Stimmungsinduktion objektivieren zu können.

Für depressive Patientinnen und Patienten wurde vielfach eine verminderte Schmerzsensibilität im experimentellen Kontext belegt (Bär et al. 2005 und 2003, Dickens et al. 2003, Adler und Gattaz 1993, Lautenbacher et al. 1999). Im Gegensatz zu diesen Studien scheinen in unserer Untersuchung die basalen Schmerzschwellen mit einem Mittelwert von 45,6 °C nicht erhöht zu sein – im Vergleich wiesen die Arbeiten von Bär et al. (2005 und 2003) für depressive Patienten Schmerzschwellen von circa 48 °C nach. Da wir in unserer Studie keine gesunde Kontrollgruppe gemessen haben, können wir diesen Unterschied nicht statistisch belegen. Ein Grund für die im Vergleich geringeren basalen Schmerzschwellen unserer Studie könnte einerseits die antidepressive Medikation und andererseits der Zeitpunkt der Messung sein. In den aufgeführten Studien wurden die depressiven Patientinnen bzw. Patienten meist direkt nach Aufnahme und unmediziert gemessen. So konnten Bär et al. (2011) zeigen, dass sich die Hitzeschmerzschwellen nach einer 6-wöchigen antidepressiven Medikation normalisieren.

5.4 Betrachtung der fMRT-Ergebnisse (Experiment 2)

5.4.1 Einfluss der Hitzereizung

Wir nahmen an, dass schmerz-assoziierte Hirnareale durch die Hitzereizung am linken Handgelenk BOLD-Antworten aktiviert werden würden. Im Ergebnis fanden wir Aktivierungen der Insula und des sekundären somatosensorischen Kortex. Außerdem zeigten sich signifikante Cluster in Arealen, die regelmäßig durch schmerzhafte Stimulation aktiviert werden, wie das Cerebellum, der Präfrontalkortex und der inferiore Parietalkortex. Diese Ergebnisse bestätigten unsere Annahme.

Vergleich der Aktivierungsmuster im Kontrast prä_45 und prä_linear

Gemeinsamkeiten der Kontraste prä_45 und prä_linear

Die Aktivierungsmuster der beiden Kontraste ähnelten sich sehr, so dass mit wenigen Unterschieden die gleichen Kortexareale aktiviert wurden. Dazu gehörten rechtsseitige Aktivierungen der Insula, des Präfrontalkortex und des inferioren Parietalkortex. Außerdem zeigten sich in beiden Kontrasten ausgedehnte bilaterale *Cluster* im Cerebellum. Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex waren nur im Kontrast prä_45 nachweisbar. Des Weiteren zeigte sich nur für den Kontrast prä_linear eine linksseitige Aktivierung im inferioren Parietalkortex.

Gesteigerte Aktivierung in diesen Bereichen werden häufig als Reaktion auf Schmerzreize beobachtet, wie Metaanalysen von Duerden und Albanese (2013) und Farrell et al. (2005) zeigen. Die aktivierten Kortexareale befinden sich in beiden Kontrasten vorwiegend auf der kontralateralen, also rechten, Seite. Da somatosensorische Bahnen auf die gegenüberliegende Seite kreuzen (Schmidt und Schaible, 2006), war dieses Verteilungsmuster zu erwarten. Anzumerken ist jedoch, dass zusätzlich Lateralisierungseffekte für das rechts-dominante Aktivierungsmuster verantwortlich sein können. Wie Coghill et al. (2001) zeigen konnte, sind einige Areale in der rechten Hemisphäre unabhängig von der Seite der Stimulation stärker aktiviert als es in den korrespondierende Arealen der linken Hemisphäre der Fall ist. Diese Art der Lateralisierung traten in der Studie von Coghill et al. (2001) vor allem in Arealen des rechten inferioren Parietalkortex, des dorsolateralen Präfrontalkortex und des rechten Thalamus auf.

Unterschiede der Kontraste prä_45 und prä_linear

Mit der Gestaltung der beiden Kontraste verfolgten wir unterschiedliche Absichten. Während in der Auswertung der 45 °C-Bedingung (prä_45) Aktivierungen erwartet wurden, die bekanntermaßen mit schmerzhafter Hitzestimulation in Verbindung stehen, erwarteten wir im Modell des linearen Temperaturanstiegs (prä_linear), dass sich Areale aktivieren, die auf den Temperaturanstieg thermaler Stimuli reagieren.

Die Ergebnisse des Kontrasts prä_45 wurden im Gegensatz zur Auswertung des Kontrasts prä_linear mittels des *familywise-error*-Verfahrens (FWE-Korrektur, siehe Abschnitt 2.7.4, Paragraph „Das Problem der multiplen Vergleiche“) korrigiert. Obwohl das Signifikanzniveau in der Auswertung des Kontrasts prä_45 mit $p = 0,05$ (FWE-korrigiert) niedriger war als das Signifikanzniveau des Kontrasts prä_linear mit $p = 0,001$ (unkorrigiert) sind die Ergebnisse des ersteren als robuster einzustufen. Dies liegt am hier verwendeten *familywise-error*-Korrekturverfahren (FWE-Korrektur), welches das statistische Problem der multiplen Vergleiche vermindert (siehe Abschnitt 1.6.4, Paragraph „Das Problem der multiplen Vergleiche“) und damit die Verlässlichkeit der Analyse steigert. Dass im Kontrast prä_45 stärkere Aktivierungen als im Kontrast prä_linear auftraten, entsprach unseren Erwartungen. Grund zu dieser Annahme war, dass hier lediglich die 45 °C-Bedingung als schmerzhafteste unseres Paradigmas betrachtet wurde, während in den Kontrast prä_linear auch die weniger schmerzhaften Bedingungen von 37 °C und 42 °C mit einfließen. Dass sich Aktivierungen mit Erhöhung der Stimulationstemperatur verstärken, konnte unter anderem durch Becerra et al. (1999) gezeigt werden. Die Insula und der sekundäre somatosensorische Kortex reagieren bekanntermaßen besonders stark auf thermale Stimuli. Bei Applikation von Laserstimuli und Hitzestimuli gleicher Intensität ist während der Hitzeschmerzstimulation ein signifikant höheres BOLD-Signal in Insula und SII festzustellen, als während der Laserstimulation (Helmchen et al., 2008).

Im Allgemeinen ist die Ausprägung der Aktivierungsmuster bei Schmerzstudien variabel. Welche Areale sich zu welchem Umfang aktivieren hängt unter anderem, wie eben beschrieben, von der Art des Stimulus ab, von der Dauer und der verwendeten Temperatur ab. In unserer Studie wurden die Patientinnen mit höchstens 45 °C stimuliert. Diese Temperatur liegt an der unteren Grenze der Hitzestimuli, die als schmerzhaft angesehen werden. Das Aktivierungsmuster im Kontrast prä_45 kam daher den Mustern in Studien gleich, die mit thermalen Stimuli ähnlicher Temperatur arbeiteten (Strigo et al. 2003, Tseng et al. 2010, de Leeuw et al. 2006, Bär et al. 2007). Tseng et al. (2010) stellte in einer fMRT-Studie unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen für schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Reize fest. Areale, die ausschließlich von schmerzhaften Reizen akti-

viert werden sind, laut Tseng et al. (2010), der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex und die posteriore Insel. Der inferiore Parietalkortex reagierte im Gegensatz dazu lediglich auf die nicht-schmerzhafter Reizung (Tseng et al., 2010). In einer anderen Untersuchung von Bornhövd et al. (2002) dient der inferiore Parietalkortex der Diskriminierung zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimuli. Wendet man diese Resultate auf unsere Studie an, lässt sich das Aktivierungsmuster des Kontrasts prä_45 als Mischform interpretieren: Es finden sich sowohl Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex als auch Aktivierungen des inferioren Parietalkortex. Ein Grund dafür könnte sein, dass im Experiment 2 für alle Patientinnen das gleiche Paradigma der Hitzereizung mit maximal 45 °C verwendet wurde. Die Messung der subjektiven Hitzeschmerzschnellen im Experiment 1 ergab jedoch interindividuell unterschiedlich hohe Werte. Im Mittelwert lag die Schmerzschwelle vor Stimmungsinduktion bei 45,6 °C (Experiment 1, beide Gruppen gemittelt) – bei einigen Patientinnen also unter 45 °C, bei anderen über 45 °C. Die Verwendung fixer Hitzereizungsparadigmen ist bei Hitzeschmerzstudien allerdings üblich, da sich die Stimulus-Antwort-Funktion für Hitzereize zwischen den Versuchsteilnehmern nicht groß unterscheidet (Price et al., 1983). Auch in unserer Studie bewirkte die Hitzereizung trotz der individuellen Unterschiede eine robuste und reliable Aktivierung von typischen Schmerzarealen, wie ins Besondere die *Cluster* im sekundären somatosensorischen Kortex und der Insel im Kontrast prä_45 zeigen.

Aktivierung der anterioren Insula im Kontrast prä_linear

Im Vergleich zum Kontrast prä_45 fällt im Kontrast prä_linear ein ausgedehnteres *Cluster* der vorderen Insula und des Präfrontalkortex auf. Eine ähnliche Veränderung vollzieht sich in der Studie von Wagner et al. (2009), in der sich ebenfalls im Modell des linearen Temperaturanstiegs eine größere Aktivierung der anterioren Insula darstellt, als im Kontrast der 45 °C-Bedingung. Der vorderen Insula wird die Eigenschaft zugeschrieben, ins Besondere die Stimulusintensität zu kodieren (Kong et al. 2006, Craig et al. 2000, Coghill et al. 1999). Ein konsistentes Ergebnis zeigt eine Untersuchung von Bornhövd et al. (2002), in der das Ansteigen der Stimulusintensität einen linearen Anstieg des BOLD-Signals der anterioren Insula bewirkt. Die lineare Modellierung des Temperaturanstiegs (also der Stimulusintensität) charakterisiert den Kontrast prä_linear (siehe Abbildung 3.5). Das Antwortverhalten der vorderen Insula entspricht wahrscheinlich diesem Modell, wodurch sich die starke Aktivierung dieses Areals erklärt.

Aktivierungen durch Aufmerksamkeitsprozesse

Um Aktivierungen durch andere Aufmerksamkeitsprozesse zu minimieren, wurde den Patientinnen während der fMRT-Durchgänge keine Aufgaben gestellt. Bewertungen der Stimmung und ähnliches fanden zwischen den jeweiligen Durchgängen statt. Dennoch stehen einige Areale, die sich im Kontrast prä_45 und prä_linear aktivierten, mit allgemeinen Aufmerksamkeitsprozessen in Zusammenhang. Dazu zählen ins Besondere die präfrontalen und parietalen *Cluster* (Yamasaki et al. 2002, Peyron et al. 1999, Brooks et al. 2002). Diese relativ ausgeprägten Aktivierungen außerhalb des spino-thalamisch-kortikalen Netzwerks konnten bei Studien, wie der unseren, die gegen eine *Baseline* testen, statt gegen nicht-schmerzhaft warme Reize, nachgewiesen werden (Duerden und Albanese, 2013). Begründet wird dies damit, dass Aufmerksamkeitsprozesse durch kognitive Bewertung von Schmerzreizen in den Studiendesigns „Hitze versus Wärme“ zum Großteil herausgerechnet werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass nicht nur diese Areale schmerzunspezifisch reagieren. Kritiker des Konzepts der „Schmerzmatrix“ (siehe Abschnitt 2.3.3. „Die Schmerzmatrix“) führen an, dass kein Areal der Schmerzmatrix, wozu die Insula, der sekundäre somatosensorische Kortex und das anteriore Cingulum gehört, im speziellen auf Schmerzreize reagiere (Iannetti und Mouraux 2010, Legrain et al. 2011). Es handele sich vielmehr um ein Netzwerk, welches auf multimodale sensorische Reize reagiert und der „Selbstwahrnehmung“ diene. Wie stark sich das Netzwerk aktiviere hänge von der Salienz des Reizes ab, wobei es sich bei Schmerzreizen um sehr saliente Stimuli handele (Iannetti und Mouraux 2010, Legrain et al. 2011).

Starke cerebelläre Aktivierungen

Die cerebellären *Cluster* sind sowohl im Kontrast prä_45 als auch im Kontrast prä_linear stark ausgeprägt. Im Gegensatz zu dem kontralateralen Verteilungsmuster der nicht-cerebellären Aktivierungen im Kontrast prä_45 und prä_linear, befanden sich große cerebelläre *Cluster* ipsilateral. Dieses entgegengesetzte Aktivierungsmuster des Cerebellums auf Schmerzreize hin konnte Bingel et al. (2002) ebenso nachweisen. Bei Schmerzreizungen stellen sich in fMRT- oder PET-Studien häufig cerebelläre Aktivierungen dar (Farrell et al., 2005). Dies trifft auch für Hitzeschmerzstudien zu (Bär et al. 2007, Wagner et al. (2009), Casey et al. 1996, Strigo et al. 2003). In den Arbeiten von Farrell et al. (2005), Wagner et al. (2009) und Bär et al. (2007) liegen die cerebellären *Cluster* in ähnlichen Arealen wie die der Kontraste prä_45 und prä_linear. Diese Aktivierungen konnten vor allem den Läppchen VIIa (Crus I und II), und VIIa der cerebellären Hemisphären zugeordnet werden. Durch seine Verbindungen zum Assoziationskortex wird

das Läppchen VII als das „kognitive Cerebellum“ bezeichnet (Schmahmann, 2010). So konnten Projektionen vom Läppchen VII, Crus II, zum Brodmann Areal 46 im dorsolateralen Präfrontalkortex und umgekehrt nachgewiesen werden (Kelly und Strick, 2003). Vergleicht man die Koordinaten der cerebellären Aktivierungen im Kontrast pr_45 und pr_linear mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse von Stoodley und Schmahmann (2009) stimmen unsere *Cluster* grotenteils mit denen überein, die in der Meta-Analyse durch Gebrauch von Exekutivfunktionen und dem Arbeitsgedächtnis zu Stande kamen. In Zusammenschau dieser Ergebnisse ist das Auftreten der cerebellären Aktivierungen am ehesten als Resultat von Aufmerksamkeitsprozessen im Rahmen der Schmerzwahrnehmung zu interpretieren. Die cerebellären *Cluster* könnten ebenfalls ein Korrelat der Schmerzmodulation sein, wie es auch (Saab und Willis, 2003) in einem *Review* vermuten.

Keine Aktivierungen des anterioren Cingulums

Das anteriore Cingulum (ACC) wird zuverlässig durch schmerzhaft stimuli aktiviert (Apkarian et al. 2005, Farrell et al. 2005, Peyron et al. 2000, Duerden und Albanese 2013). Obwohl es insbesondere auf Hitzeschmerzreize stark reagiert (Farrell et al., 2005), fanden wir keine Aktivierungen des anterioren Cingulums. Ein möglicher Grund wäre, dass die Aktivierung des ACCs zeitlichen Schwankungen unterliegt. So wurde bei Tseng et al. (2010) lediglich in der frühen Phase der Schmerzwahrnehmung eine Aktivierung des ACC festgestellt. In unserer Studie betrachteten wir den zeitlichen Verlauf der BOLD-Signale jedoch nicht, sondern erhielten ein über die Stimulusdauer von 10 s gemittelt BOLD-Signal in der Auswertung. Möglicherweise wurde die frühe BOLD-Antwort des ACC durch eine spätere Deaktivierung ausgeglichen und erreichte damit in unserem Studiendesign nicht das Signifikanzniveau. Ein anderer Grund könnte ein verändertes Aktivierungsmuster depressiver Patientinnen und Patienten sein. So konnte bei Depressiven unter schmerzhafter Stimulation eine verminderte BOLD-Antwort des ACC im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden (Strigo et al., 2008).

Veränderte Schmerzaktivierungen bei depressiven Patienten

Insbesondere die Funktion des präfrontalen Kortex ist in der Schmerzverarbeitung depressiver verändert (ngr et al. 1998, Grimm et al. 2008, Rajkowska et al. 1999, Vostrikov et al. 2007). Bei Br et al. (2007) stellten sich erhöhte BOLD-Antworten im präfrontalen Kortex bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden dar. Da die Aktivierungen unserer Studie nicht mit denen Gesunder verglichen wurden, ist unklar, ob die ausgeprägten präfrontalen *Cluster* im Kontrast pr_45 und pr_linear mit der Depressivität oder mit der Schmerzverarbeitung zusammenhängen. Die Problematik, dass sich Veränderungen

durch Depression und Schmerz in ähnlichen Kortexarealen auswirken, beschreibt auch Robinson et al. (2009) in einem *Review*.

5.4.2 Vergleich der zentralen Schmerzwahrnehmung vor und nach Stimmungsinduktion

Den Einfluss der Stimmungsinduktion untersuchten wir in zwei Kontrasten prä > post und post > prä separat für beide Gruppen (traurig und neutral). Der Kontrast post > prä ist hierbei entscheidend – durch ihn wurde der Einfluss der traurigen Stimmungsinduktion getestet. Wir nahmen daher an, in diesem Kontrast Korrelate einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit zu finden. In allen anderen Kontrasten (prä > post der traurigen Gruppe; prä > post, post > prä der neutralen Gruppe) erwarteten wir keine signifikanten BOLD-Antworten.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab Hinweise auf eine veränderte Schmerzverarbeitung im Zusammenhang mit der traurigen Stimmungslage, während sich die neutrale Stimmung erwartungsgemäß kaum auswirkte. Unsere Annahmen konnten insgesamt nur teilweise bestätigt werden.

Ergebnisse der traurigen Gruppe

Im Kontrast post > prä stellten sich sowohl Korrelate der emotionsbezogenen Schmerzmodulation als auch eines gesteigerten Schmerzempfindens dar. Diese Befunde geben Hinweise auf eine veränderte Schmerzverarbeitung nach trauriger Stimmungsinduktion. Aufgrund der geringen Größe dieser *Cluster* kann unsere Annahme jedoch nur mit Einschränkungen als bestätigt angesehen werden.

Im Kontrast prä > post zeigte sich zwar ein kleines signifikantes *Cluster*, welches jedoch als Artefakt gewertet wurde. Dieses Ergebnis ist daher hinsichtlich unserer Annahme konsistent.

Einfluss der traurigen Stimmungsinduktion

Es stellten sich mehrere kleine ipsi- und kontralateral gelegene *Cluster* im okzipitalen und präfrontalen Kortex, sowie im Cerebellum dar. Gemäß verschiedener Meta-Analysen (Apkarian et al. 2005, Farrell et al. 2005, Peyron et al. 2000) zur Schmerzreizung werden der Präfrontalkortex sowie das Cerebellum häufig im Zusammenhang mit Schmerzerleben aktiviert.

Präfrontale Aktivierungen Der Gyrus frontalis inferior ist ein Hirnareal, welches in engem Zusammenhang mit der Verarbeitung von Gefühlen steht (Beauregard et al. 1998, Kuniecki et al. 2003, Matsunaga et al. 2009, Vytal und Hamann 2010, Diener et al. 2012). In unserer Studie wurde hier eine signifikante Aktivierung nach trauriger Stimmungsinduktion registriert. Wie eine voxelbasierte Meta-Analyse von Vytal und Hamann (2010) zeigte, werden Aktivierungen in diesem Areal, sogar signifikant häufiger bei traurigen Stimuli nachgewiesen als bei fröhlichen. Diese Aktivierung in Reaktion auf aversive Reize zeigt sich ebenfalls hinsichtlich des Schmerzerlebens. Es gibt hierbei Grund zur Annahme, dass der Gyrus frontalis inferior als Schmerzmodulator über Beeinflussung der affektiv-motivationalen Komponente fungiert. Dieser interessante Aspekt wurde von Villemure und Bushnell (2009) untersucht. In ihrer fMRT-Studie wurde durch Applikation verschiedener Düfte die Stimmung moduliert und deren Einfluss auf das Schmerzerleben analysiert. Die emotionale Modulation korrelierte hierbei mit der Aktivität im Gyrus frontalis inferior. Eben diese Rolle in der emotionsbezogenen Schmerzmodulation könnte auch die Aktivierung des Areals in unserer Studie erklären: Wie sich im ersten Experiment im Absinken der Schmerzschwellen zeigte, ist von einer vermehrten Schmerzempfindlichkeit nach trauriger Stimmungsinduktion auszugehen. Dadurch wird ein erhöhtes Maß an Schmerzmodulation, welche über die Aktivierung des Gyrus frontalis inferior realisiert wird, notwendig.

Cerebelläre Aktivierungen Über die nicht-motorischen Aufgaben des Cerebellums ist bislang noch wenig bekannt, jedoch konnte eine cerebelläre Beteiligung an somatosensorischen, visuellen (Saab und Willis, 2003), sowie an emotionalen Prozessen (Schmahmann, 2010) belegt werden. In der vorliegenden Studie stellten wir nach trauriger Stimmungsinduktion ein erhöhtes BOLD-Signal sowohl im linksseitigen Lobulus V als auch im rechtsseitigen Lobulus VI fest. Beide Areale des Cerebellums scheinen dabei in nicht-motorische Aufgaben involviert zu sein. So stellte eine Meta-Analyse von Stoodley und Schmahmann (2009) eine generelle Aktivierung des Lobulus V in Folge taktiler Reizung fest. Bezüglich des Lobulus VI konnte Schmahmann et al. (2009) in Schlaganfallstudien zeigen, dass Ausfälle dieses Areals nur minimale motorische Defizite zur Folge hatten. Darüber hinaus korrelierte In einer fMRT-Studie von Helmchen et al. (2003) die Aktivität im Lobulus VI positiv mit der Einschätzung der Schmerzintensität durch die Versuchspersonen. Eine Interpretation der cerebellären Aktivierungen als Ausdruck einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit nach trauriger Stimmungsinduktion ist also durchaus möglich. Ebenso könnten diese jedoch mit der Verarbeitung von Emotionen zusammen-

hängen. Dass dem Cerebellum auch in dieser Hinsicht Aufgaben zuteil werden, wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht und belegt (Schutter und van Honk 2005, Schmahmann 2010). Interessanterweise werden cerebelläre Aktivierungen in traurigen Stimmungslagen signifikant häufiger gefunden als in positiven, wie eine Meta-Analyse von Wager et al. (2003) feststellte. Dementsprechend wies Colibazzi et al. (2010) eine inverse Assoziation mit der Valenz der Stimmung (das heißt eine niedrige Valenz ergibt eine hohe BOLD-Antwort) für ein cerebelläres Areal nach, welches den Koordinaten nach dem *Cluster 2* (rechter Lobulus VI) unserer Studie entspricht.

Vergleich zu gesunden Versuchspersonen Im Vergleich zur Studie von Wagner et al. (2009), die ein ähnliches Paradigma an gesunden Versuchspersonen anwendeten, wurde bei den depressiven Patientinnen unserer Studie ein ausgedehnteres kortikales Netzwerk als Reaktion auf die traurige Stimmung aktiviert. So reagierten die gesunden Versuchspersonen der traurigen Gruppe bei Wagner et al. (2009) mit einer einzelnen Aktivierung im ventrolateralen Nucleus des Thalamus, welche als möglicher Effekt von Aufmerksamkeitsprozessen interpretiert wurde. In den Ergebnissen der depressiven Patientinnen unserer Studie scheinen eher schmerz- und emotionsmodulierende Prozesse im Vordergrund zu stehen. Eine möglich Erklärung wäre, dass bei depressiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Gesunden eine präfrontale Hyperaktivität in Reaktion auf traurige Stimuli (Diener et al., 2012) und auf Schmerzreize (Bär et al., 2007) festgestellt wird. Des Weiteren könnte auch hier eine vermehrte Erregung der depressiven Patientinnen und Patienten von Bedeutung sein. Wie Terhaar et al. (2010) zeigen konnte, entwickeln Depressive in Reaktion auf die traurige Stimmungsinduktion eine erhöhte Unruhe, während sich Gesunde eher beruhigen. Die dadurch bedingte Steigerung der Wachsamkeit könnte sich also in der Aktivierung eines ausgedehnteren kortikalen Netzwerks widerspiegeln. Dies lässt sich allerdings nur vermuten, da in unserer Studie keine gesunden Probanden gemessen wurden und so ein Gruppenvergleich Depressive versus Gesunde nicht möglich ist.

Vermehrte Aktivierung vor Stimmungsinduktion Im Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) wurde ein kleines, bilateral gelegenes Areal signifikant. Der Großteil (90,48 %) dieser Aktivierung konnte keiner grauen Substanz, ein kleinerer Teil (9,52 %) dem rechten Thalamus zugeordnet werden. Aufgrund dieser Tatsache und der geringen Größe des *Clusters* handelt es sich am ehesten um ein Artefakt, wie es durch Liquorzirkulation oder Bewegungen der

Versuchspersonen hervorgerufen werden kann. Letzteres versuchten wir zu minimieren, indem in der Einzelsubjektanalyse der fMRT-Auswertung die Bewegungsparameter als Regressoren einbezogen worden.

Ergebnisse der neutralen Gruppe

Wir nahmen an, dass die neutrale Stimmungsinduktion keine Veränderung in der Schmerzverarbeitung hervorrufen würde. Im Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) der neutralen Gruppe ergaben sich erwartungsgemäß keine signifikanten Aktivierungen.

Im Kontrast „Aktivierung vor Stimmungsinduktion > Aktivierung nach Stimmungsinduktion“ (prä > post) wurde ein *Cluster* im Cerebellum, genauer im rechten Lobulus VIIa Crus I, signifikant. Dieses Areal des Cerebellums wird insbesondere bei Schmerzwahrnehmung aktiviert (siehe auch Abschnitt 5.4.1, „starke cerebelläre Aktivierungen“). Diese Aktivierung spiegelt möglicherweise ein stärkeres Schmerzempfinden im Rahmen der ersten Hitzereizung im Vergleich zur zweiten Messung wider. Analog dazu konnte auch im Experiment 1 ein leichter Anstieg der Schmerzschwellen nach Stimmungsinduktion verzeichnet werden, was auf eine verminderte Schmerzwahrnehmung bei der wiederholten Messung hinweist. Eine gewisse Gewöhnung an die Hitzereizung könnte so auch im Experiment 2 aufgetreten sein. Die Patientinnen hätten daher die zweite Hitzereizung im Vergleich zur ersten als etwas weniger schmerzhaft empfunden. Relativ zur zweiten fMRT-Messung wären auf diese Weise während der ersten Messung ausgeprägtere Aufmerksamkeitsprozesse im Rahmen der Schmerzwahrnehmung aufgetreten. Die erhöhte BOLD-Antwort im Crus I könnte somit ein Korrelat dieser gesteigerten Aufmerksamkeitsprozesse sein.

5.5 Limitationen der Studie

In der Auswertung des ersten Experiments stellte sich eine leichte Inhomogenität der Gruppen heraus. Dieses Problem könnte gelöst werden, indem statt zwei unabhängige Gruppen zu bilden, alle Testpersonen an beiden Stimmungsinduktionen (traurig und neutral) teilnehmen würden. Durch ein solches Studiendesign könnten robustere Ergebnisse bei gleicher oder geringerer Stichprobengröße erzielt werden.

Bezüglich der fMRT-Datenauswertung muss angemerkt werden, dass eine FWE-Korrektur (siehe Abschnitt 1.6.4) zur Behebung des Problems der multiplen Vergleiche für die Aus-

wertung der 45 °C-Bedingung, nicht jedoch für die Vergleiche der fMRT-Daten vor und nach Stimmungsinduktion Anwendung fand.

Weitere Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich aus der Tatsache, dass die Patientinnen zum Messzeitpunkt mit Antidepressiva behandelt waren. Für keines der Präparate ist ein Einfluss auf die Fließeigenschaften des Blutes als Nebenwirkung beschrieben. Es ist wichtig dies auszuschließen, da der für die fMRT-Messungen grundlegende BOLD-Effekt von den Fließeigenschaften abhängig ist. Jedoch entfalten Antidepressiva ihre Wirkung an Strukturen des zentralen Nervensystems, die zugleich Gegenstand der fMRT-Untersuchungen waren. Insofern ist in letzter Zeit zu beobachten, dass neuere fMRT-Studien häufiger unmedizierte Patientinnen und Patienten sowie größere Stichproben untersuchen (Diener et al., 2012). Des Weiteren nahmen die Patientinnen nicht zu einem definierten Zeitpunkt (zum Beispiel direkt nach der stationären Aufnahme) an den Experimenten teil, sondern befanden sich zum Messzeitpunkt schon unterschiedlich lang in stationärer beziehungsweise tagesklinischer Behandlung. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass die depressive Symptomatik innerhalb der Gruppe recht unterschiedlich stark ausgeprägt war, wie es die hohe Standardabweichung der BDI-Ergebnisse widerspiegelt.

Wir beschränkten uns in der vorliegenden Arbeit auf die Untersuchung des Einflusses einer traurigen Stimmung auf die Schmerzverarbeitung depressiver Patientinnen. Weiterführend wäre ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe interessant. Ergebnisse von Studien, die ähnliche Paradigmen an Gesunden untersuchten (zum Beispiel Wagner et al. 2009 und Terhaar et al. 2010) geben zwar Hinweise auf mögliche Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven, jedoch fehlt der statistische Vergleich, um hierbei verlässliche Aussagen treffen zu können.

Wie schon in der Diskussion beschrieben, können die fMRT-Aktivierungen nicht eindeutig bestimmten zentralen Prozessen zugeordnet werden. So gibt es eine große Schnittmenge zwischen den Strukturen, die an der Emotions- wie auch der Schmerzverarbeitung oder an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt sind. Erschwerend kommt in unserer Studie hinzu, dass mit dem Krankheitsbild der Depression bekanntermaßen auch Veränderungen auf Ebene des ZNS einhergehen. Diese Veränderungen betreffen häufig Strukturen, die ebenso an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (Robinson et al., 2009). Hier ist es also schwierig, schon zuvor bestehende, krankheitsbedingte Abweichungen von den Effekten unserer Studie abzugrenzen. Poldrack (2006) beschreibt ein allgemeines Problem der Interpretation von fMRT-Aktivierungen. So werden dieselben Hirnstrukturen durch sehr unterschiedliche Reize aktiviert – sie reagieren also meist sehr unselektiv. Ei-

ne umgekehrter Rückschluss von der fMRT-Aktivierung auf kognitive Prozesse ist daher spekulativ. Laut Poldrack (2006) gibt es zwei Möglichkeiten, diesem Problem zu begegnen. Zum Einen gelingt die Interpretation bei sehr kleinen bzw. selektiven Hirnregionen, zum Anderen führen prioritäre Reize zu einer sicheren Aktivierung definierter Hirnstrukturen. Insofern gedeiht es dem vorliegenden Studiendesign zum Vorteil, dass sehr saliente (d.h. prioritäre) Schmerzreize verwendet wurden. Allerdings muss erwähnt werden, dass ins Besondere in Bezug auf Hirnareale, denen man lang eine sichere Assoziation zur Schmerzreizung zuschrieb, in letzter Zeit ein völlig unselektives Antwortverhalten in Abhängigkeit der Salienz des Reizes nachgewiesen werden konnte (Legrain et al., 2011).

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ein schmerzsensibilisierender Effekt trauriger Stimmung konnte auf peripherer Ebene als Erniedrigung von Schmerzschwellen sowohl bei Gesunden wie auch bei Depressiven nachgewiesen werden (Terhaar et al. 2010, Wagner et al. 2009, Rainville et al. 2005, Villeneuve und Bushnell 2002, Meagher et al. 2001). Inwiefern sich dieser Befund auf zentraler Ebene abbildet, untersuchten wir mittels funktioneller Magnetresonanztomografie.

Im ersten Experiment der vorliegenden Studie sollte der Einfluss einer traurigen Stimmungsinduktion auf die peripheren Hitzeschmerzschwellen untersucht werden. Hierbei zeigte sich die erwartete Entwicklung: Die Schmerzschwellen nach trauriger Stimmungsinduktion sanken ab (einer Schmerzsensibilisierung entsprechend) im Gegensatz zu denen der neutralen Gruppe, in der wir einen leichten Anstieg verzeichneten. Das Signifikanzniveau konnte hierbei jedoch nicht erreicht werden.

Für den zweiten Teil der Studie applizierten wir eine definierte Reihenfolge von Hitzereizen vor und nach trauriger bzw. neutraler Stimmungsinduktion. Der Einfluss der traurigen Stimmungsinduktion wurde mittels fMRT gemessen. Nach trauriger Stimmungsinduktion konnte eine Aktivierung cerebellärer bzw. präfrontaler Areale verzeichnet werden. Angesichts der Veränderungen, die sich nur in der traurigen Gruppe manifestierten, ist von einer Beeinflussung der zentralen Schmerzverarbeitung in Folge der traurigen Stimmung auszugehen. Nach bisherigem Stand der Forschung werden cerebelläre Areale häufig im Zusammenhang mit Schmerzreizung aktiviert (Bär et al. 2007, Farrell et al. 2005, Strigo et al. 2003, Casey et al. 1996). Des Weiteren wird dem Cerebellum eine Rolle in der Emotionsverarbeitung zugeschrieben (Schutter und van Honk 2005, Schmahmann 2010). Leider wurde in vielen Studien die genauere Aufteilung des Cerebellums in Lobuli nach der Nomenklatur von Larsell und Jansen (1970) nicht verwendet, sondern wurden die Aktivierungen dem Cerebellum insgesamt zugeordnet. In diesen Fällen verglichen wir die Koordinaten der jeweiligen cerebellären Areale miteinander. Durch diesen Vergleich wird klar, dass die cerebellären Aktivierungen nach trauriger Stimmungsinduktion im nicht-motorischen Cerebellum zu lokalisieren sind und sich genauer in Lobuli befinden, die auf taktile (Stoodley und Schmahmann, 2009) bzw. auf schmerzhaft Reize (Helm-

chen et al., 2008) reagieren. Es kann also durchaus geschlussfolgert werden, dass sich eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit, wie sie sich auf peripherer Ebene darstellt, in diesen cerebellären Aktivierungen manifestiert. Gerade in Bezug auf die Erforschung des cerebellären Kortex ist die Studienlage jedoch bis dato rar. Angesichts der vorliegenden Befunde erscheint es jedoch durchaus lohnenswert die Rolle des Cerebellums in fokussierten fMRT-Studien eingehender zu beleuchten.

Eine weitere Aktivierung in Folge der traurigen Stimmungsinduktion stellte sich im Gyrus frontalis inferior dar. Dieses Areal wird von Villemure und Bushnell (2009) als Vermittler der emotionsbezogenen Schmerzmodulation vermutet. Eine solche Annahme wäre auch für die vorliegende Studie schlüssig. Dass der präfrontale Kortex regelmäßig im Zusammenhang mit Schmerzerfahrungen aktiviert wird (Apkarian et al., 2005), und darüber hinaus als Teil der endogenen Schmerzhemmung gilt (Tracey und Mantyh, 2007), ist bekannt. Im Vergleich der schmerzbezogenen Aktivierungsmuster Depressiver und Gesunde werden gehäuft Unterschiede hinsichtlich des präfrontalen Kortex gefunden (Robinson et al. 2009, Strigo et al. 2008 Bär et al. 2007, Rajkowska et al. 1999). Es handelt sich allerdings um eine ZNS-Struktur, die in unzählige kognitive Prozesse involviert ist, also relativ unspezifisch reagiert. Die Interpretation von Aktivierungen in diesem Areal bleibt aus diesem Grund schwierig. Hierin manifestiert sich ein generelles Problem der Forschung mittels fMRT, welches durch Poldrack (2006) beschrieben wurde. Eine genauere Zuordnung von ins Besondere präfrontalen Aktivierungen könnte durch *region of interest*- bzw. Konnektivitätsanalysen gelingen. Des weiteren kann die fMRT mit anderen Methoden kombiniert werden, um Erklärungen für die oft heterogenen Befunde zu gewinnen. Ein Beispiel dafür ist eine Studie von Firk et al. (2012), die fMRT mit Genotypisierung eines Serotonin-Rezeptors verbanden, um Mechanismen der Emotionsregulation zu untersuchen. Bekannt war, dass die Träger des kurzen (S-Allels) ein erhöhtes Risiko, an affektiven Störungen zu erkranken, haben. Interessanterweise reagierte die Gruppe der Träger dieses S-Allels mit einer signifikant niedrigeren Aktivierung des präfrontalen bzw. posterioren insulären Kortex als die Träger des langen Allels (L-Allel). Die Überprüfung dieser Beobachtung an einer Stichprobe depressiver Patientinnen und Patienten wäre sicherlich interessant. Außerdem kann die Bestimmung von Laborparametern weiterführende Erkenntnisse der Zusammenhänge zwischen Schmerz und Depression liefern. So fand Euteneuer et al. (2011) eine positive Korrelation zwischen dem Blutspiegel des Zytokins TNF- α und der Erniedrigung der Schmerzschwellen (d.h. der Schmerzsensibilisierung) bei depressiven Patientinnen.

Bezüglich der klinischen Anwendbarkeit unserer Studienergebnisse ergeben sich mehrere

Perspektiven. Zum Einen kann festgestellt werden, dass durch die traurige Stimmung bei Gesunden wie auch bei Depressiven eine Schmerzsensibilisierung eintrat. Für die Induktion der traurigen Stimmung nutzten wir depressionstypische Denkmuster. Als Beispiele sind hierbei Sätze wie „Ich bin ein Versager“ und „Es gibt keine Hoffnung“ zu nennen. In der kognitiven Therapie der Depression werden diese als kognitive Fehler definiert und ist es Ziel, sie aufzudecken bzw. zu korrigieren (Schneider und Margraf, 2009). Den Ergebnissen unserer Studie zu Folge könnte die kognitive Therapie über ihren stimmungsaufhellenden Effekt also auch gezielt in der Schmerztherapie bei seelisch Gesunden bzw. Depressiven eingesetzt werden. Bildgebende Studien können auch hilfreich sein, um andere Behandlungsmethoden weiterzuentwickeln bzw. zu etablieren. Beispielsweise wird das Verfahren der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) erfolgreich in der Depressionsbehandlung eingesetzt. Hierbei wird über der Zielstruktur des DLPFC in nicht-invasiver Technik magnetische Impulse appliziert – mit dem Ziel eine Erhöhung der Serotonin-Ausschüttung im Frontalhirn und eine 5-HT-Rezeptor-Modulation zu bewirken (McNamara et al., 2001). Die Identifikation solcher Ansatzpunkte im ZNS sind für eine zielgerichtete Therapie der Depression erstrebenswert.

Literaturverzeichnis

- ADLER, G. und GATTAZ, W. F. (1993). Pain perception threshold in major depression. *Biological Psychiatry*, 34(10):687–689.
- APKARIAN, A. V., BUSHNELL, M. C., TREEDE, R. und ZUBIETA, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain (London, England)*, 9(4):463–484.
- ARNOW, B. A., HUNKELER, E. M., BLASEY, C. M., LEE, J., CONSTANTINO, M. J., FIREMAN, B., KRAEMER, H. C., DEA, R., ROBINSON, R. und HAYWARD, C. (2006). Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosomatic Medicine*, 68(2):262–268.
- BEAUREGARD, M., LEROUX, J. M., BERGMAN, S., ARZOUMANIAN, Y., BEAUDOIN, G., BOURGOUIN, P. und STIP, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9(14):3253–3258.
- BECERRA, L. R., BREITER, H. C., STOJANOVIC, M., FISHMAN, S., EDWARDS, A., COMITE, A. R., GONZALEZ, R. G. und BORSOOK, D. (1999). Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: An fMRI study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41(5):1044–1057.
- BECK, A. T. (1989). Psychiatry. *Western Journal of Medicine*, 151(3):311.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. und ERBAUGH, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4(6):561–571.
- BENKERT, O. und HIPPIUS, H. (2011). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer, Berlin [u.a.], 8., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage.
- BINGEL, U., QUANTE, M., KNAB, R., BROMM, B., WEILLER, C. und BÜCHEL, C. (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain*, 99(1-2):313–321.

- BOETTGER, M. K., SCHWIER, C. und BÄR, K.-J. (2011). Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: Implications for central pain processing. *PAIN*, 152(1):123–130.
- BORNHÖVD, K., QUANTE, M., GLAUCHE, V., BROMM, B., WEILLER, C. und BÜCHEL, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain: a journal of neurology*, 125(Pt 6):1326–1336.
- BORSOOK, D., BECERRA, L., CARLEZON, W. A., SHAW, M., RENSHAW, P., ELMAN, I. und LEVINE, J. (2007). Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: Implications for psychiatric disorders. *European Journal of Pain*, 11(1):7–20.
- BOUIN, M., PLOURDE, V., BOIVIN, M., RIBERDY, M., LUPIEN, F., LAGANIÈRE, M., VERRIER, P. und POITRAS, P. (2002). Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*, 122(7):1771–1777.
- BRADLEY, M. M. und LANG, P. J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1):49–59.
- BRAKEMEIER, E.-L., NORMANN, D. C. und BERGER, M. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 51(4):379–391.
- BRAVO, L., MICO, J., REY-BREA, R., PÉREZ-NIEVAS, B., LEZA, J. und BERROCOSO, E. (2012). Depressive-like states heighten the aversion to painful stimuli in a rat model of comorbid chronic pain and depression. *Anesthesiology*, 117(3):613–625.
- BREWER, D., DOUGHTIE, E. B. und LUBIN, B. (1980). Induction of mood and mood shift. *Journal of Clinical Psychology*, 36(1):215–226.
- BRODERSEN, K. H., WIECH, K., LOMAKINA, E. I., LIN, C.-S., BUHMANN, J. M., BINGEL, U., PLONER, M., STEPHAN, K. E. und TRACEY, I. (2012). Decoding the perception of pain from fMRI using multivariate pattern analysis. *NeuroImage*, 63(3):1162–1170.
- BROOKS, J., ZAMBREANU, L., GODINEZ, A., CRAIG, A. B. und TRACEY, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage*, 27(1):201–209.
- BROOKS, J. C., NURMIKKO, T. J., BIMSON, W. E., SINGH, K. D. und ROBERTS, N. (2002). fMRI of thermal pain: Effects of stimulus laterality and attention. *NeuroImage*,

- 15(2):293–301.
- BÄR, K.-J., BOETTGER, S., WAGNER, G., WILSDORF, C., GERHARD, U. J., BOETTGER, M. K., BLANZ, B. und SAUER, H. (2006a). Changes of pain perception, autonomic function, and endocrine parameters during treatment of anorectic adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(9):1068–1076.
- BÄR, K.-J., BREHM, S., BOETTGER, M. K., BOETTGER, S., WAGNER, G. und SAUER, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117(1-2):97–103.
- BÄR, K.-J., BREHM, S., BOETTGER, M. K., WAGNER, G., BOETTGER, S. und SAUER, H. (2006b). Decreased sensitivity to experimental pain in adjustment disorder. *European Journal of Pain (London, England)*, 10(5):467–471.
- BÄR, K. J., GREINER, W., LETSCH, A., KÖBELE, R. und SAUER (2003). Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 37(4):345–353.
- BÄR, K.-J., TERHAAR, J., BOETTGER, M. K., BOETTGER, S., BERGER, S. und WEISS, T. (2011). Pseudohypoalgesia on the skin: A novel view on the paradox of pain perception in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(1):103–107.
- BÄR, K.-J., WAGNER, G., KOSCHKE, M., BOETTGER, S., BOETTGER, M. K., SCHLÖSSER, R. und SAUER, H. (2007). Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological Psychiatry*, 62(11):1281–1287.
- BÜCHEL, C., BORNHÖVD, K., QUANTE, M., GLAUCHE, V., BROMM, B. und WEILLER, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: A parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 22(3):970–976.
- CASEY, K. L., MINOSHIMA, S., MORROW, T. J. und KOEPPE, R. A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *Journal of Neurophysiology*, 76(1):571–581.
- CASPERS, S., GEYER, S., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., AMUNTS, K. und ZILLES, K. (2006). The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage*, 33(2):430–448.
- COGHILL, R. C., GILRON, I. und IADAROLA, M. J. (2001). Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *Journal of Neurophysiology*, 85(6):2602–2612.

- COGHILL, R. C., SANG, C. N., MAISOG, J. M. und IADAROLA, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82(4):1934–1943.
- COLIBAZZI, T., POSNER, J., WANG, Z., GORMAN, D., GERBER, A., YU, S., ZHU, H., KANGARLU, A., DUAN, Y., RUSSELL, J. A. und PETERSON, B. S. (2010). Neural systems subserving valence and arousal during the experience of induced emotions. *Emotion*, 10(3):377–389.
- CORRUBLE, E. und GUELF, J. D. (2000). Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology*, 33(6):307–309.
- CRAIG, A. D., CHEN, K., BANDY, D. und REIMAN, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nature neuroscience*, 3(2):184–190.
- de LEEUW, R., DAVIS, C. E., ALBUQUERQUE, R., CARLSON, C. R. und ANDERSEN, A. H. (2006). Brain activity during stimulation of the trigeminal nerve with noxious heat. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 102(6):750–757.
- DESMOND, J. E. und GLOVER, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, 118(2):115–128.
- DGPPN, ÄZQ, A. B., Hrsg. (2009). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung*. Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien. DGPPN und BÄK and KBV and AWMF and AkdÄ and BPtK and BApK and DAGSHG and DEGAM and DGPM and DGPs and DGRW, 1. Auflage. 48.
- DICKENS, C., MCGOWAN, L. und DALE, S. (2003). Impact of depression on experimental pain perception: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 65(3):369–375.
- DIENER, C., KUEHNER, C., BRUSNIAK, W., UBL, B., WESSA, M. und FLOR, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *NeuroImage*, 61(3):677–685.
- DILLING, Horst Mombour, W. S. M. H. W. H. O., Hrsg. (1991). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V (F, klinisch-diagnostische Leitlinien / hrsg. von H. Dilling, W. Mombour und M. H. Schmidt)*. Bern : Huber.
- DOWNAR, J., CRAWLEY, A. P., MIKULIS, D. J. und DAVIS, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, 3(3):277–283.

- DUERDEN, E. G. und ALBANESE, M.-C. (2013). Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Human Brain Mapping*, 34(1):109–149.
- EICKHOFF, S. B., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. und AMUNTS, K. (2006). The human parietal operculum. i. cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cerebral Cortex*, 16(2):254–267.
- EICKHOFF, S. B., STEPHAN, K. E., MOHLBERG, H., GREFKES, C., FINK, G. R., AMUNTS, K. und ZILLES, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25(4):1325–1335.
- EUTENEUER, F., SCHWARZ, M. J., HENNINGS, A., RIEMER, S., STAPF, T., SELBERDINGER, V. und RIEF, W. (2011). Depression, cytokines and experimental pain: Evidence for sex-related association patterns. *Journal of Affective Disorders*, 131(13):143–149.
- FARRELL, M. J., LAIRD, A. R. und EGAN, G. F. (2005). Brain activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 25(1):129–139.
- FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A.-G. und BUCHNER, A. (2007). G* power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2):175–191.
- FIELDS, H. (1991). Depression and pain: A neurobiological model. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, \$0 Behavioral Neurology*, 4(1):83–92.
- FIRK, C., SIEP, N. und MARKUS, C. R. (2012). Serotonin transporter genotype modulates cognitive reappraisal of negative emotions: a functional magnetic resonance imaging study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, Seite nsr091.
- FLOR, H. und GROSSER, S. M. (1999). Conditioned stress-induced analgesia in humans. *European Journal of Pain*, 3(4):317–324.
- FORDYCE, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Mosby, Saint Louis.
- FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., WORSLEY, K. J., POLINE, J., FRITH, C. D. und FRACKOWIAK, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4):189–210.
- GARCIA-CEBRIAN, A., GANDHI, P., DEMYTTENAERE, K. und PEVELER, R. (2006). The association of depression and painful physical symptoms—a review of the european literature. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(6):379–388.

- GEISSER, M. E., CASEY, K. L., BRUCKSCH, C. B., RIBBENS, C. M., APPLETON, B. B. und CROFFORD, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, 102(3):243–250.
- GEISSER, M. E., ROBINSON, M. E., KEEFE, F. J. und WEINER, M. L. (1994). Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. *Pain*, 59(1):79–83.
- GIESECKE, T., GRACELY, R. H., WILLIAMS, D. A., GEISSER, M. E., PETZKE, F. W. und CLAUW, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis & Rheumatism*, 52(5):1577–1584.
- GLOVER, G. H. (1999). Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*, 9(4):416–429.
- GRIMM, S., BECK, J., SCHUEPBACH, D., HELL, D., BOESIGER, P., BERMPOHL, F., NIEHAUS, L., BOEKER, H. und NORTHOFF, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 63(4):369–376.
- HAUTZINGER, M. (1991). The beck depression inventory in clinical practice. *Der Nervenarzt*, 62(11):689–696.
- HELMCHEN, C., MOHR, C., ERDMANN, C., PETERSEN, D. und NITSCHKE, M. (2003). Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 335(3):202–206.
- HELMCHEN, C., MOHR, C., ROEHL, M., BINGEL, U., LORENZ, J. und BÜCHEL, C. (2008). Common neural systems for contact heat and laser pain stimulation reveal higher-level pain processing. *Human Brain Mapping*, 29(9):1080–1091.
- HERWIG, U., ABLER, B., WALTER, H. und ERK, S. (2007). Expecting unpleasant stimuli—an fMRI study. *Psychiatry Research*, 154(1):1–12.
- IANNETTI, G. D. und MOURAUX, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, 205(1):1–12.
- IASP (2011). Iasp (international association for the study of pain) pain terminology. <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>.

- JACOBI, F., WITTCHEN, H.-U., HÖLTING, C., HÖFLER, M., PFISTER, H., MÜLLER, N. und LIEB, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the german health interview and examination survey (GHS). *Psychological medicine*, 34(4):597–611.
- JENSEN, I., NYGREN, A., GAMBERALE, F., GOLDIE, I. und WESTERHOLM, P. (1994). Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: is gender a factor? *Pain*, 57(2):167–172.
- JOCHUM, T., BOETTGER, M. K., BURKHARDT, C., JUCKEL, G. und BÄCKR, K.-J. (2010). Increased pain sensitivity in alcohol withdrawal syndrome. *European Journal of Pain*, 14(7):713–718.
- KALISCH, R., WIECH, K., CRITCHLEY, H. D., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J. P., OAKLEY, D. A., ALLEN, P. und DOLAN, R. J. (2005). Anxiety reduction through detachment: Subjective, physiological, and neural effects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(6):874–883.
- KAROW, T. und LANG-ROTH, R. (2012). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2012*. [Selbstverl.], Pulheim, 20. Auflage.
- KASPER, S. und VOLZ, H. P., Hrsg. (2009). *Psychiatrie und Psychotherapie compact: Das gesamte Facharztwissen*. Thieme, 2. Auflage.
- KEEDWELL, P. A., ANDREW, C., WILLIAMS, S. C., BRAMMER, M. J. und PHILLIPS, M. L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological Psychiatry*, 58(6):495–503.
- KELLY, R. und STRICK, P. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of neuroscience*, 23(23):8432–8444.
- KONG, J., WHITE, N. S., KWONG, K. K., VANGEL, M. G., ROSMAN, I. S., GRACEY, R. H. und GOLLUB, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Human Brain Mapping*, 27(9):715–721.
- KUNIECKI, M., URBANIK, A., SOBIECKA, B., KOZUB, J. und BINDER, M. (2003). Central control of heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 63(1):39–48.
- KUPFER, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 52 Suppl:28–34.
- LANCASTER, J. L., WOLDORFF, M. G., PARSONS, L. M., LIOTTI, M., FREITAS, C. S.,

- RAINEY, L., KOCHUNOV, P. V., NICKERSON, D., MIKITTEN, S. A. und FOX, P. T. (2000). Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10(3):120–131.
- LANG, P., SIDOWSKI, J., JOHNSON, J. und WILLIAMS, T. (1980). Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. In *Technology in mental health care delivery systems*, Seiten 119–137. Ablex.
- LANG, P. J. (1995). The emotion probe. studies of motivation and attention. *The American Psychologist*, 50(5):372–385.
- LARSELL, O. und JANSEN, J. (1970). *The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum: From Monotremes Through Apes*, Band 2. Univ Of Minnesota Press.
- LAUTENBACHER, S., SPERNAL, J., SCHREIBER, W. und KRIEG, J.-C. (1999). Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic Medicine*, 61(6):822–827.
- LEGRAIN, V., IANNETTI, G. D., PLAGHKI, L. und MOURAUX, A. (2011). The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Progress in Neurobiology*, 93(1):111–124.
- LINDSTEDT, F., LONSDORF, T. B., SCHALLING, M., KOSEK, E. und INGVAR, M. (2011). Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE*, 6(3):e17752.
- LOESER, J. D. und MELZACK, R. (1999). Pain: an overview. *The Lancet*, 353(9164):1607–1609.
- LOPEZ, A. D., MATHERS, C. D., EZZATI, M., JAMISON, D. T. und MURRAY, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*, 367(9524):1747–1757.
- LORENZ, J., MINOSHIMA, S. und CASEY, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5):1079–1091.
- LUDÄSCHER, P., BOHUS, M., LIEB, K., PHILIPSEN, A., JOCHIMS, A. und SCHMAHL, C. (2007). Elevated pain thresholds correlate with dissociation and aversive arousal in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 149(13):291–296.
- MANSFIELD, P. (1977). Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55–L58.
- MARSTON, A., HART, J., HILEMAN, C. und FAUNCE, W. (1984). Toward the laboratory study of sadness and crying. *The American Journal of Psychology*, 97(1):127–131.

- MARTIN, M. (1990). On the induction of mood. *Clinical Psychology Review*, 10(6):669–697.
- MATHEWS, A. und BRADLEY, B. (1983). Mood and the self-reference bias in recall. *Behaviour Research and Therapy*, 21(3):233–239.
- MATSUNAGA, M., ISOWA, T., KIMURA, K., MIYAKOSHI, M., KANAYAMA, N., MURAKAMI, H., FUKUYAMA, S., SHINODA, J., YAMADA, J., KONAGAYA, T., KANEKO, H. und OHIRA, H. (2009). Associations among positive mood, brain, and cardiovascular activities in an affectively positive situation. *Brain Research*, 1263(0):93–103.
- MAZAIKA, P. K., HOEFT, F., GLOVER, G. H. und REISS, A. L. (2009). Methods and software for fMRI analysis of clinical subjects. *Neuroimage*, 47:S58.
- MCNAMARA, B., RAY, J. L., ARTHURS, O. J. und BONIFACE, S. (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 31(07):1141–1146.
- MEAGHER, M. W., ARNAU, R. C. und RHUDY, J. L. (2001). Pain and emotion: Effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63(1):79–90.
- MEANA, M. (1998). The meeting of pain and depression: comorbidity in women. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 43(9):893–899.
- MEDOC LTD., I. (2010). *Neurosensory Analyzer Model TSA-II - User and Service Guide*. Medoc Ltd., 1 Ha-Dekel St., PO Box 423 Ramat Yishai 30095, ISRAEL, 13th Auflage.
- MELZACK, R. (1975). The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *PAIN*, 1(3):277–299.
- MELZACK, R. (1989). Phantom limbs, the self and the brain. *Canadian Psychology*, 30(1):1–16.
- MELZACK, R. und CASEY, K. L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*, Seiten 423–443.
- MUGLER, J. P. und BROOKEMAN, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 15(1):152–157.
- MÖLLER, H.-J., LAUX, G. und DEISTER, A. (2009). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Thieme, Stuttgart, 4. Auflage.
- OLDFIELD, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: The edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113.

- PAULING, L. und CORYELL, C. D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4):210–216.
- PEYRON, R., FROT, M., SCHNEIDER, F., GARCIA-LARREA, L., MERTENS, P., BARRAL, F., SINDOU, M., LAURENT, B. und MAUGUIÈRE, F. (2002). Role of operculoinsular cortices in human pain processing: Converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *NeuroImage*, 17(3):1336–1346.
- PEYRON, R., GARCÍA-LARREA, L., GRÉGOIRE, M., COSTES, N., CONVERS, P., LAVENNE, F., MAUGUIÈRE, F., MICHEL, D. und LAURENT, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans sensory and attentional networks. *Brain*, 122(9):1765–1780.
- PEYRON, R., LAURENT, B., GARCIA-LARREA, L. et al. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. a review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology*, 30(5):263–288.
- PIÑERUA-SHUHAIBAR, L., VILLALOBOS, N., DELGADO, N., RUBIO, M. A. und SUAREZ-ROCA, H. (2011). Enhanced central thermal nociception in mildly depressed nonpatients and transiently sad healthy subjects. *The Journal of Pain*, 12(3):360–369.
- POLDRACK, R. A. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(2):59–63.
- PRICE, D. D., MCGRATH, P. A., RAFII, A. und BUCKINGHAM, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1):45–56.
- RAINVILLE, P., BAO, Q. V. H. und CHRÉTIEN, P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain*, 118(3):306–318.
- RAJKOWSKA, G., MIGUEL-HIDALGO, J., WEI, J., DILLEY, G., PITTMAN, S., MELTZER, H., OVERHOLSER, J., ROTH, B. und STOCKMEIER, C. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological psychiatry*, 45(9):1085–1098.
- ROBINSON, M. J., EDWARDS, S. E., IYENGAR, S., BYMASTER, F., CLARK, M. und KATON, W. (2009). Depression and pain. *Frontiers in Bioscience*, 14(1):5031.
- SAAB, C. Y. und WILLIS, W. D. (2003). The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Research Reviews*, 42(1):85–95.
- SALERNO, S. M., BROWNING, R. und JACKSON, J. L. (2002). The effect of antide-

- pressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 162(1):19–24.
- SCHMAHMANN, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, 20(3):236–260.
- SCHMAHMANN, J. D., DOYON, J., McDONALD, D., HOLMES, C., LAVOIE, K., HURWITZ, A. S., KABANI, N., TOGA, A., EVANS, A. und PETRIDES, M. (1999). Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *NeuroImage*, 10(3):233–260.
- SCHMAHMANN, J. D., MACMORE, J. und VANGEL, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, 162(3):852–861.
- SCHMIDT, F. und SCHAIBLE, H., Hrsg. (2006). *Neuro- Und Sinnesphysiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg.
- SCHNEIDER, S. und MARGRAF, J. (2009). *Lehrbuch der Verhaltenstherapie: Band 3: Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer Science & Business Media.
- SCHUTTER, D. J. L. G. und van HONK, J. (2005). The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum (London, England)*, 4(4):290–294.
- SCHWEINHARDT, P., KALK, N., WARTOLOWSKA, K., CHESSELL, I., WORDSWORTH, P. und TRACEY, I. (2008). Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *NeuroImage*, 40(2):759–766.
- SOMBORSKI, D.-P. K. und BINGEL, D. U. (2010). Funktionelle bildgebung in der schmerzforschung. *Der Schmerz*, 24(4):385–400.
- STOODLEY, C. J. und SCHMAHMANN, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2):489–501.
- STRIGO, I. A., DUNCAN, G. H., BOIVIN, M. und BUSHNELL, M. C. (2003). Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 89(6):3294–3303.
- STRIGO, I. A., SIMMONS, A. N., MATTHEWS, S. C., CRAIG, A. D. B. und PAULUS, M. P. (2008). Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Archives of General Psychiatry*, 65(11):1275–1284.
- SUTHERLAND, G., NEWMAN, B. und RACHMAN, S. (1982). Experimental investigations

- of the relations between mood and intrusive unwanted cognitions. *British Journal of Medical Psychology*, 55(2):127–138.
- TALAIRACH, J. und TOURNOUX, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Thieme Medical Publishers, New York.
- TEASDALE, J. D. und RUSSELL, M. L. (1983). Differential effects of induced mood on the recall of positive, negative and neutral words. *British Journal of Clinical Psychology*, 22(3):163–171.
- TERHAAR, J., BOETTGER, M. K., SCHWIER, C., WAGNER, G., ISRAEL, A. und BÄR, K. (2010). Increased sensitivity to heat pain after sad mood induction in female patients with major depression. *European Journal of Pain (London, England)*, 14(5):559–563.
- TRACEY, I. und MANTYH, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3):377–391.
- TREPEL, M. (2012). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban & Fischer, München, 5. Auflage.
- TSENG, M.-T., TSENG, W.-Y. I., CHAO, C.-C., LIN, H.-E. und HSIEH, S.-T. (2010). Distinct and shared cerebral activations in processing innocuous versus noxious contact heat revealed by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 31(5):743–757.
- VELTEN JR., E. (1968). A laboratory task for induction of mood states. *Behaviour Research and Therapy*, 6(4):473–482.
- VILLEMURE, C. und BUSHNELL, M. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 95(3):195–199.
- VILLEMURE, C. und BUSHNELL, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The Journal of Neuroscience*, 29(3):705–715.
- VOSTRIKOV, V., URANOVA, N. und ORLOVSKAYA, D. (2007). Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research*, 94(1):273–280.
- VYTAL, K. und HAMANN, S. (2010). Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(12):2864–2885.
- WAGER, T. D., PHAN, K. L., LIBERZON, I. und TAYLOR, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, 19(3):513–531. PMID: 12880784.

- WAGNER, G., KOSCHKE, M., LEUF, T., SCHLÖSSER, R. und BÄR, K. (2009). Reduced heat pain thresholds after sad-mood induction are associated with changes in thalamic activity. *Neuropsychologia*, 47(4):980–987.
- WEISENBERG, M., RAZ, T. und HENER, T. (1998). The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain*, 76(3):365–375.
- WIECH, K., PLONER, M. und TRACEY, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8):306–313.
- WIECH, K. und TRACEY, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3):987–994.
- YAMASAKI, H., LABAR, K. S. und MCCARTHY, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17):11447–11451.
- ZELMAN, D. C., HOWLAND, E. W., NICHOLS, S. N. und CLEELAND, C. S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, 46(1):105–111.
- ZIELKE, M. und LIMBACHER, K. (2004). Fehlversorgung bei psychischen Erkrankungen. Studie im Auftrag der DAK. *Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis*, 36:8–12.
- ZILLMANN, D., WIED, M. d., KING-JABLONSKI, C. und JENZOWSKY, S. (1996). Drama-induced affect and pain sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 58(4):333–341.
- ÖNGÜR, D., DREVETS, W. und PRICE, J. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(22):13290–13295.
- ÜSTÜN, T. B., AYUSO-MATEOS, J. L., CHATTERJI, S., MATHERS, C. und MURRAY, C. J. L. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*, 184(5):386–392.

7 Anhang

7.1 Beck-Depressions-Inventar

Klinik für Psychiatrie der Friedrich Schiller Universität Jena

Arbeitsgruppe DEP2002

Versuchspersonennr.: _____ Datum: _____

Testnr.: _____

BDI

Beck Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich mein Leben überblicke, sehe ich bloss eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge *nicht* mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

7 Anhang

K	Q
0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.	1 Ich ermüde schneller als früher.
2 Ich fühle mich dauernd gereizt.	2 Fast alles ermüdet mich.
3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.	3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
L	R
0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.	0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.	2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
M	S
0 Ich bin so entschlossen wie immer.	0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.	1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
N	Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.	T
1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.	0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.	1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
3 Ich finde mich hässlich.	2 Ich mache mir so große Sorgen über gesund- heitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
O	3 Ich mache mir so große Sorgen über gesund- heitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.
0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.	U
1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.	0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung mei- nes Interesses an Sex bemerkt.
2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
3 Ich bin unfähig zu arbeiten.	2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
P	3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.
0 Ich schlafe so gut wie sonst.	
1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.	
2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.	
3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.	

SUMME: _____

Abbildung 7.2 BDI, Seite 2

7.2 Self-assessment-manikin (SAM)

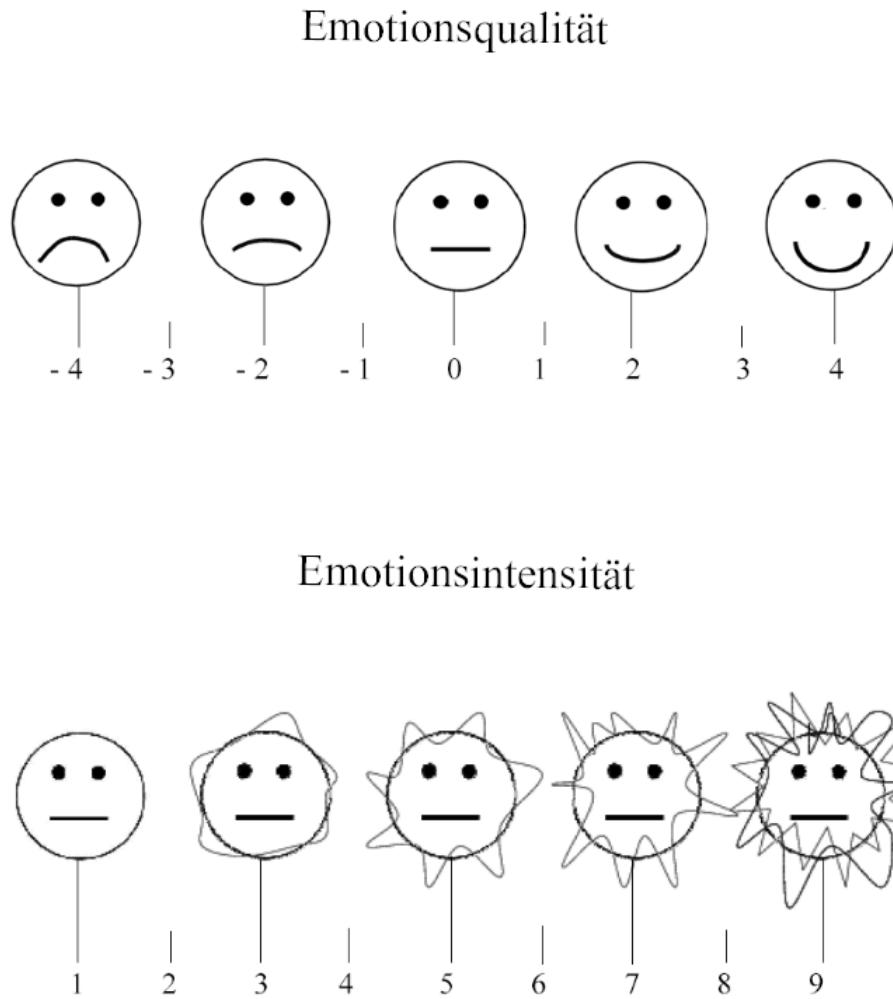


Abbildung 7.3 Modifizierte Version des SAM

7.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär für die Bereitstellung des Themas, die Begleitung über Höhen und Tiefen des Promovierens hinweg und für die Integration in die angenehme Atmosphäre seiner Arbeitsgruppe „PAIR“ danken.

Dr. Florian Beißner hat ganz entscheidend zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen. Ihm möchte ich ins Besondere für die Hilfe bezüglich der fMRT-Datenauswertung danken.

Ein großer Dank geht an das „Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung Jena“ für die Bereitstellung eines Promotionsstipendiums. Ich erhielt somit wertvolle Zeit, die für die Umsetzung dieses Promotionsvorhabens unabdinglich war.

Die Hilfe meiner Mutter, Gerlinde Gerdes, ging deutlich über eine finanzielle Unterstützung hinaus, dafür möchte ich ihr danken. Es ist sicherlich keine Selbstverständlichkeit, mir jederzeit so großzügig und verständnisvoll bei Seite zu stehen.

Ein weiterer Dank gilt meinem Großvater, Dr. Kurt Gerdes, dem die Fertigstellung dieser Arbeit am Herzen lag und der diese leider nicht mehr erleben konnte.

7.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sophie Caroline Gerdes
Geburtsdatum: 09.12.1984
Geburtsort: Halle (Saale)
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Anschrift: Jägerplatz 21, 06108 Halle (Saale)
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung

1991-1995 Grundschule „Albrecht Dürer“, Halle (Saale)
1995-2000 Thomas-Müntzer-Gymnasium, Halle (Saale)
2000-2005 Elisabeth-Gymnasium, Halle (Saale)
2001-2002 Auslandsjahr, Lycée Jacques Prévert, Taverny, Frankreich
2005 Abitur, Abschlussnote 1,3

Hochschulausbildung

10/2005- 09/2012 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena, Abschlussnote 1,83
10/2010-02/2011 Promotionsstipendium des
Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung Jena
02/2011-02/2012 Praktisches Jahr
- Wahlfach Psychiatrie
- Auslandstertial am Universitätsklinikum Liège, Belgien

Beruf

seit 02/2013 Assistenzärztin im Bereich Innere Medizin
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau

7.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Dr. phil. nat. Florian Beißner.
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar Geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Halle, am 1. Oktober 2015

Caroline Gerdes